

REGINALDO JOSÉ ANDRADE

**TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA
NA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA
EM FASE CRÔNICA**
Estudo em 57 pacientes

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Ricardo Pasquini

Curitiba
1993



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E CULTURA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA - MESTRADO

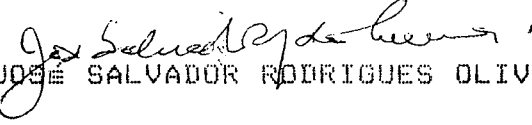
PARECER

PARECER CONJUNTO dos Professores Dr. JÚLIO CESAR VOLTARELLI (FMRP), Dr. JOSÉ SALVADOR RODRIGUES OLIVEIRA (FPM) e Dr. RICARDO PASQUINI (UFFR), sobre a Dissertação de Mestrado em Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná, elaborada pelo aluno concluinte **REGINALDO JOSÉ ANDRADE** intitulada: **"TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA NA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA EM FASE CRÔNICA. ESTUDO EM 57 PACIENTES"**.

A Banca Examinadora considerou que o aluno **REGINALDO JOSÉ ANDRADE** apresentou trabalho adequado para Dissertação de Mestrado e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas, atribuindo-lhe CONCEITO "A", correspondente ao grau 10,0, sendo pois unanimemente recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de MESTRE EM MEDICINA INTERNA - área de concentração HEMATOLOGIA e a publicação da Dissertação em veículo de divulgação conveniente depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decorrer das arguições.

Curitiba, 27 de maio de 1993.

Prof. Dr.  JÚLIO CESAR VOLTARELLI

Prof. Dr.  JOSÉ SALVADOR RODRIGUES OLIVEIRA

Prof. Dr.  RICARDO PASQUINI

AGRADECIMENTOS

Transpor para o papel os agradecimentos é uma tarefa difícil, pelo temor de cometer injustiças, ao não nominar todos os que colaboraram para que este trabalho pudesse ter sido concluído.

Aos Doutores Ricardo Pasquini e Eurípides Ferreira, cujo sonho de um dia é hoje a única e última esperança de muitos.

Ao grupo de médicos, enfermeiros, odontólogos, nutricionistas, fisioterapeutas, psicólogos, assistentes sociais e secretárias do Serviço de TMO, sempre voltados para a cura e, se esta não é possível, ao atendimento digno de todos aqueles que aqui vêm à procura da vida.

A todos aqueles funcionários de outros Serviços deste Hospital que, com seu apoio anônimo, viabilizam o Transplante de Medula Óssea.

Aos pacientes que confiaram a nós toda sua esperança.

Um agradecimento especial aos familiares de muitos pacientes que, num momento de dor, souberam compreender nossa incapacidade e permitiram a realização de procedimentos voltados a reduzir nossa ignorância. A esses pacientes e seus familiares, dedico o sucesso dos muitos pacientes que hoje estão retornando à vida.

LISTA DE TABELAS

1	Principais alterações citogenéticas nas fases avançadas da LMC-----	11
2	Fatores clínicos e laboratoriais associados à fase acelerada-----	16
3	Estratificação prognóstica de acordo com Rozman e Cervantes-----	18
4	Estratificação prognóstica de acordo com Sokal e colaboradores-----	19
5	Estratificação prognóstica de acordo com Kantarjian e colaboradores---	20
6	Probabilidade de sobrevida pós-transplante em fase acelerada-----	26
7	Graduação histológica dos órgãos envolvidos na DECHa-----	32
8	Graduação clínica dos órgãos comprometidos pela DECHa-----	32
9	Estadiamento clínico da DECHa-----	32
10	Definição das fases clínicas da LMC-----	39
11	Características clínicas pré-transplante-----	40
12	Tipos de condicionamento empregados-----	41
13	Tipos de imunoprofilaxia empregados-----	43
14	Variáveis analisadas em relação à sobrevida-----	49
15	Variáveis que influenciaram a sobrevida pós-transplante-----	57
16	Variáveis que não influenciaram a sobrevida pós-transplante-----	59
17	Variáveis estudadas em relação ao risco de DECHa-----	61
18	Variáveis estudadas em relação ao risco de DECHc-----	62
19	Características dos pacientes que desenvolveram pneumonite intersticial pós-transplante-----	65
20	Mortes por infecções - agentes causais-----	66
21	Causas de morte em pacientes com DECH-----	68
22	Causas de morte de acordo com o tipo de condicionamento -----	68
23	Causas de morte de acordo com a imunoprofilaxia da DECH-----	69
24	Resultados de transplantes em fase crônica da LMC-----	71
25	Resultados de estudos citogenéticos pós-transplante-----	81
26	Incidência de pneumonite intersticial em transplantes alogênicos-----	82

LISTA DE FIGURAS

1	Distribuição etária da LMC.....	2
2	Formação do cromossomo Philadelphia.....	4
3	O oncogene BCR.....	6
4	O oncogene c-abl.....	7
5	O oncogene híbrido bcr/abl.....	8
6	A proteína P210.....	9
7	Principais órgãos envolvidos na DECHc.....	34
8	Distribuição etária dos pacientes submetidos ao transplante.....	47
9	Tempo de duração da doença pré-transplante.....	48
10	Estimativa de sobrevida global (57 pacientes) pelo método de Kaplan e Meier.....	50
11	Estimativa de sobrevida em relação ao tempo de duração da doença.....	53
12	Estimativa de sobrevida em relação ao regime de imunoprofilaxia da DECH.....	54
13	Estimativa de sobrevida em relação à ocorrência de DECHa.....	55
14	Estimativa de sobrevida em relação à gravidade da DECHa.....	56
15	Estimativa de sobrevida em relação à gravidade da DECHc.....	58
16	Resultados de análises citogenéticas pós-transplante.....	63
17	Causas de morte pós-transplante.....	66
18	Causas de morte- por períodos- pós-transplante.....	67
19	Distribuição, por períodos de tempo, dos pacientes em relação ao tempo de duração da doença pré-transplante.....	73

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 1

1.1. Notas Históricas 1

1.2. Epidemiologia e Etiologia 2

1.3. Biologia da leucemia mielóide crônica..... 3

1.3.1. Origem e clonalidade da LMC 3

1.3.2. O cromossomo Philadelphia 4

1.3.2.1. Os oncogenes BCR e abl 5

1.3.2.2. O oncogene híbrido bcr-abl e a proteína P210 7

1.3.3. Leucemia mielóide crônica Ph1-negativo 9

1.3.4. Evolução clonal e aceleração da doença 10

1.3.5. Biologia celular da leucemia mielóide crônica 11

1.3.5.1. Controle do ciclo mitótico nas células neoplásicas 13

1.3.5.2. Adesão de precursores neoplásicos ao estroma medular 14

1.4. História natural da leucemia mielóide crônica..... 14

1.5. Prognóstico 17

1.6. Tratamento 21

1.6.1. Tratamento convencional da leucemia mielóide crônica 21

1.6.1.1. Tratamento da fase crônica 21

1.6.1.2. Tratamento nas fases acelerada e blástica 22

1.6.2. Transplante de medula óssea 23

1.6.2.1. Época de indicação do transplante..... 24

1.6.2.1.1 Indicação do transplante na fase crônica 26

1.6.2.2. Influência da idade na sobrevida pós-transplante 27

1.6.2.3. Principais complicações pós-transplante	27
1.6.2.3.1. Recidiva pós-transplante	28
1.6.2.3.2. Doença do enxerto contra o hospedeiro.....	29
1.6.2.3.3. Pneumonite intersticial	34
1.6.2.3.4. Doença veno-oclusiva hepática	35
2. OBJETIVOS.....	37
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	38
3.1. Análise estatística	46
4. RESULTADOS	47
4.1. Características clínicas.....	47
4.2. Análise de sobrevida	49
4.2.1. Análise de sobrevida relacionada ao tempo de duração da doença.....	51
4.2.2. Análise de sobrevida relacionada ao regime de imunoprofilaxia.....	51
4.2.3. Análise de sobrevida em relação à DECHa.....	52
4.2.4. Análise de sobrevida em relação à DECHc.....	57
4.2.5. Análise da influência de outros fatores na sobrevida pós- transplante	59
4.3. Principais complicações pós-transplante	60
4.3.1. Doença do Enxerto contra o Hospedeiro Aguda(DECHa)	60
4.3.2. Doença do Enxerto contra o Hospedeiro Crônica(DECHc)	61
4.3.3. Recidiva.....	63
4.3.4. Pneumonite intersticial	64
4.4. Causas de Morte pós-Transplante	65
5. DISCUSSÃO	70
6. CONCLUSÕES	87
7. GLOSSÁRIO	90

1. INTRODUÇÃO

1.1. Notas Históricas

As primeiras descrições da leucemia mielóide crônica (LMC), caracterizada por esplenomegalia e "purulência do sangue", foram feitas em 1845 por Craigie, Bennett e Virchow^{1,2}.

Virchow distinguiu, em 1858, as duas formas básicas de leucemias crônicas. Os casos por ele descritos como leucemia esplênica provavelmente correspondiam à leucemia mielóide crônica. Osler identificou, apenas em 1906, as principais diferenças entre a LMC e a leucemia linfocítica crônica².

Minot e colaboradores descreveram, em 1924, a história natural da doença e observaram a existência de duas fases clínicas distintas: a fase crônica e a crise blástica^{1,2}.

A LMC foi a primeira neoplasia humana consistentemente associada a uma anormalidade cromossômica. Nowell e Hungerford identificaram, em 1960, o cromossomo Philadelphia, por eles descrito como um pequeno cromossomo do par 22^{1,2}.

Rowley demonstrou, em 1973, que o cromossomo Philadelphia(Ph1) é formado pela translocação balanceada de material genético de um dos cromossomos do par 22 para um outro cromossomo , do par 9²⁻⁴

Fialkow constatou, em 1967, a clonalidade e o envolvimento de células-tronco pluripotenciais na patogenia da LMC^{2,5}.

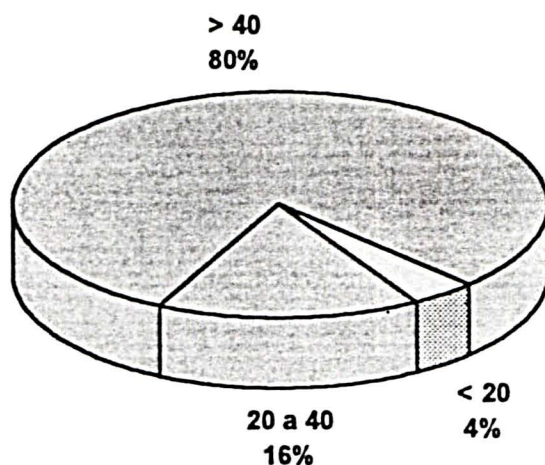
As primeiras descrições do emprego de mostarda nitrogenada e fósforo radiativo, eficazes no tratamento sintomático da doença, foram feitas em 1948². Em 1952, introduziu-se o bussulfan e, em 1966, a hidroxiuréia. Os primeiros relatos da eficácia do interferon, no manejo da fase crônica da doença, foram publicados em 1983^{2,6}.

Embora a LMC tenha sido descrita há cerca de 150 anos, até recentemente não existia um tratamento capaz de curar ou mesmo prolongar a sobrevivência dos pacientes. Os resultados dos primeiros transplantes de medula óssea, publicados entre 1978 e 1982⁷⁻¹⁰, mostraram que este tratamento pode prolongar a sobrevivência e, eventualmente, curar uma parcela dos portadores da doença.

1.2. Epidemiologia e Etiologia

A LMC é uma doença rara: constitui 0,5 a 0,6% das neoplasias humanas e 20% das leucemias^{11,12}. Ocorre com igual frequência em todas as raças e predomina no sexo masculino (1,5 a 1,8:1)^{5,11}. A incidência é de 1 a 2 casos em 100000 pessoas/ano, entre os 20 e 50 anos de idade. É observado um pequeno aumento na incidência em faixas etárias mais avançadas. A distribuição etária da LMC é demonstrada na figura 1.

FIGURA 1: DISTRIBUIÇÃO ETÁRIA DA LMC (IDADE, EM ANOS, AO DIAGNÓSTICO)⁹²



A incidência da doença é igual em todas as áreas geográficas estudadas. Isto torna improvável a existência de algum fator etiológico ambiental¹². O único

fator capaz de induzir a LMC é a radiação ionizante: o estudo dos sobreviventes ao ataque nuclear a Hiroshima e Nagasaki demonstrou que a exposição a doses de 50 a centenas de cGy pode causar LMC^{12,13}.

1.3. Biologia da leucemia mielóide crônica

O refinamento dos métodos citogenéticos e o desenvolvimento de técnicas de biologia molecular permitiram grandes avanços no conhecimento dos passos envolvidos na fisiopatogenia da LMC. Estes avanços permitirão um melhor esclarecimento dos mecanismos de controle da proliferação de células normais e neoplásicas.

A evolução da doença, de um período oligossintomático ou assintomático, à crise blástica, é um exemplo típico da progressão tumoral em múltiplos passos¹⁴. O esclarecimento destes passos certamente será importante para o conhecimento da evolução de outros tumores¹⁵.

1.3.1. Origem e clonalidade da LMC

A LMC origina-se, provavelmente, da transformação de uma única célula, no compartimento das células-tronco multipotenciais^{1,3,6}. A clonalidade da doença pode ser demonstrada em estudos com a glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) e pela identificação do cromossomo Philadelphia¹⁶.

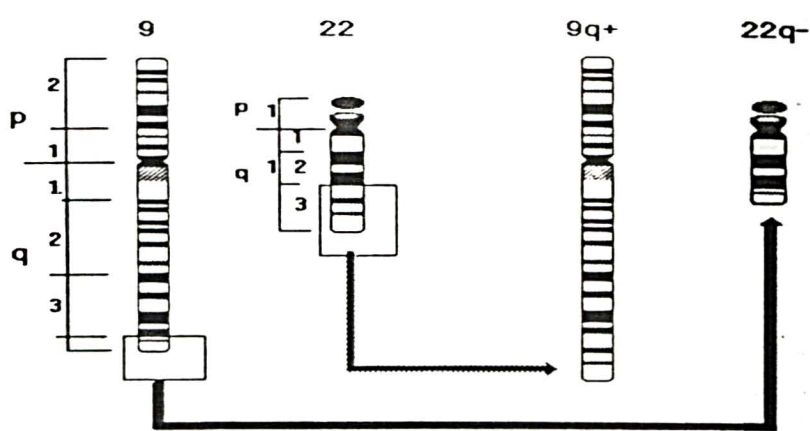
O sistema hematopoético é constituído de células derivadas de precursores comuns, com capacidades de proliferação e graus de diferenciação variados. A presença do cromossomo Ph1, em diferentes tipos de precursores hematopoéticos, além de demonstrar a clonalidade da LMC, constituiu a primeira evidência de que existem precursores multipotenciais no homem¹⁶.

A G6PD existe sob duas formas de isoenzimas- A e B- , ambas codificadas no cromossomo X. Em mulheres heterozigotas para a enzima são detectados aproximadamente 50% de cada isoenzima em todos os tecidos corporais. Uma das principais evidências da clonalidade da LMC é a constatação de que portadoras de LMC e heterozigotas para a G6PD apresentam apenas uma isoenzima nas células do sistema hematopoético^{17,18}.

1.3.2. O cromossomo Philadelphia

O cromossomo Philadelphia, identificado como um pequeno cromossomo pertencente ao par 22, é detectado em 90 a 95% dos portadores de LMC⁵. A translocação envolvendo os cromossomos 9 e 22 , é mostrada na figura 2.

FIGURA 2: OS CROMOSSOMOS 9 E 22 E A TRANSLOCAÇÃO T(9:22)



A troca de material genético entre os cromossomos 9 e 22 leva à formação, neste último, do cromossomo Philadelphia.
(Modificado de referência 4)

O cromossomo Ph1 é detectado em precursores granulocíticos, eritróides, megacariocíticos, monocíticos e em alguns precursores de linfócitos B¹⁷.

Embora haja evidências de que existe uma célula precursora comum às linhagens mielóide e linfóide^{19,20}, não se detecta o cromossomo Ph1 em linfócitos T durante a fase crônica da LMC^{21,22}. Este fato sugere que o evento mutacional que acarreta a anormalidade citogenética ocorre num tempo posterior ao comissionamento dos precursores com a linhagem T¹⁸. Entretanto, a descrição de alguns casos de crises blásticas envolvendo células linfóides T, sugere que ao menos alguns clones linfóides T podem ser originados dos precursores neoplásicos.

1.3.2.1. Os oncogenes bcr e abl

De Klein e colaboradores demonstraram, em 1982, a translocação de um oncogene (c-abl) do cromossomo 9 para o cromossomo 22 (Philadelphia)²³.

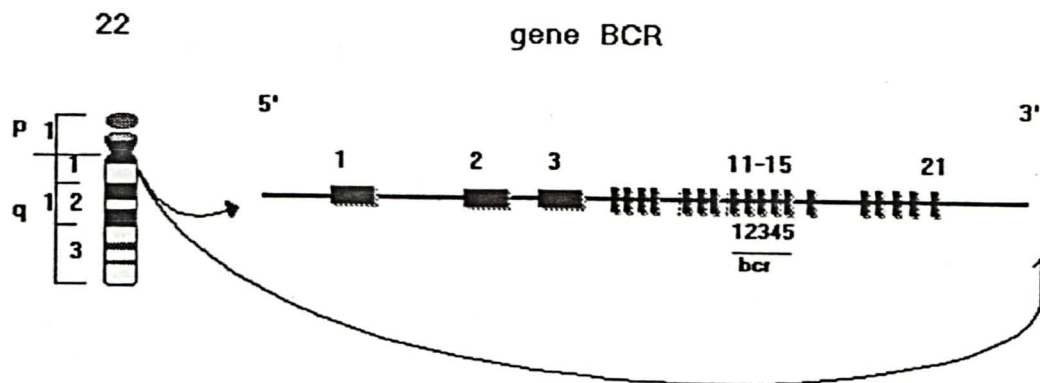
Groffen e colaboradores descobriram, em 1984, que a inserção do c-abl ocorre numa região restrita, com 5,8 kb, da banda q11 do cromossomo 22. Esta região foi por eles denominada de *breakpoint cluster region* (bcr)²⁴.

Em 1985, Heisterkamp e colaboradores constataram que o segmento cromossômico do bcr faz parte de um oncogene, também conhecido como BCR ou Ph1²⁵

O oncogene BCR se estende por 130 kb na banda q11 do cromossomo 22. Possui 21 exons conhecidos e sua extremidade 5' terminal está voltada para o centrômero (figura 3). Na mesma banda cromossômica são encontradas três sequências de bases homólogas à porção 3' terminal do oncogene. Estas sequências, conhecidas como genes bcr-relacionadas, não possuem função biológica conhecida²⁶.

A proteína derivada da ativação do oncogene BCR, denominada P160, foi identificada, mas sua atividade biológica é desconhecida^{6,15,27}.

FIGURA 3- O ONCOGENE BCR

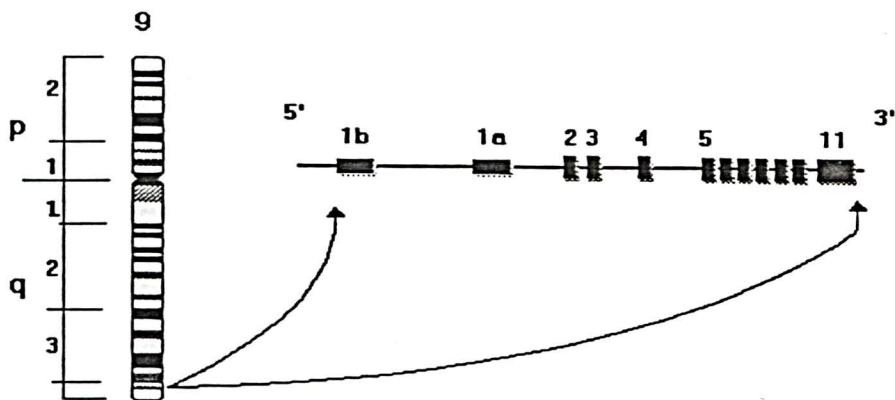


Localizado na banda q.11 do cromossomo 22, o oncogene BCR possui 21 exons e tem sua extremidade 5' terminal orientada para o centrômero. A região compreendida entre os exons 11 e 15, conhecida como *breakpoint cluster region*, é o sítio de inserção do oncogene c-abl, na formação do cromossomo Ph1.
(Modificado de referência 26)

O oncogene c-abl se estende por aproximadamente 230 kb na banda q34 do cromossomo 9. Possui 11 exons conhecidos e sua porção 5' terminal está orientada em direção ao centrômero(figura 4)²⁷.

Os dois exons iniciadores do oncogene c-abl, 1a e 1b, são controlados por promotores independentes e estão separados por mais de 200 kb. Esta distância possibilita a transcrição de dois m-RNA diferentes, um com 7 kb e o outro com 8 kb, que são detectados, em baixas concentrações, em todos os tecidos orgânicos. A participação do exon 2 em ambos os transcritos deve ser essencial ao potencial transformador do oncogene. Provavelmente, ao permitir a fusão do c-abl a outros segmentos do DNA celular, o exon 2 ativa o oncogene^{27,28}.

FIGURA 4- O ONCOGENE C-ABL



Localizado na banda q34 do cromossomo 9, sua extremidade 5' terminal é voltada para o centrômero. Possui 11 exons, sendo dois os possíveis exons inicializadores(1b e 1a). (Modificado de referência 27)

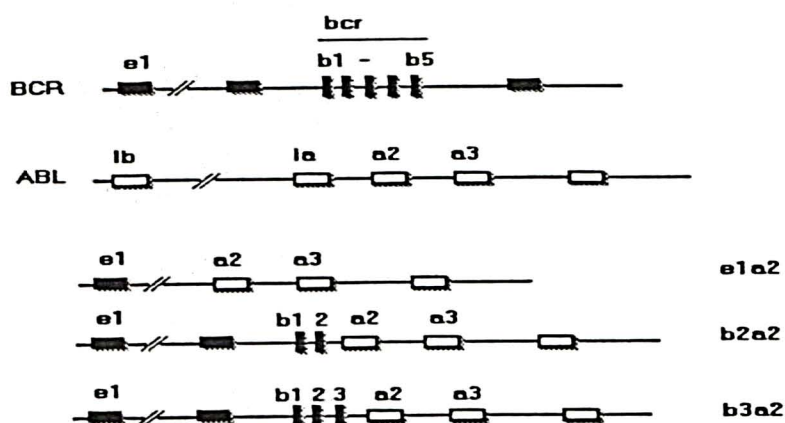
O produto final da transcrição do c-abl, a proteína P145, pertence ao grupo das tirosino-quinases^{27,28}.

1.3.2.2. O oncogene híbrido bcr-abl e a proteína P210

A região do cromossomo 22 conhecida como bcr possui cinco pequenos exons. A formação do cromossomo Ph1 envolve a inserção do oncogene c-abl entre os exons 2 e 3 ou 3 e 4 do bcr. Forma-se então um oncogene híbrido, cuja extremidade 5' terminal deriva da porção do bcr proximal ao centrômero, e a extremidade 3' terminal é formada pelo c-abl (figura 5). A extremidade 3' do oncogene BCR migra para a porção distal do cromossomo 9^{15,25,27,28}.

Em alguns casos de LMC são observadas translocações complexas que envolvem, além dos de número 9 e 22, outros cromossomos (como os de número 1, 12, 14 e 19)⁶ . Entretanto, mesmos nestes casos sempre ocorre a fusão bcr-abl^{29,30}.

FIGURA 5 - O ONCOGENE HÍBRIDO BCR-ABL



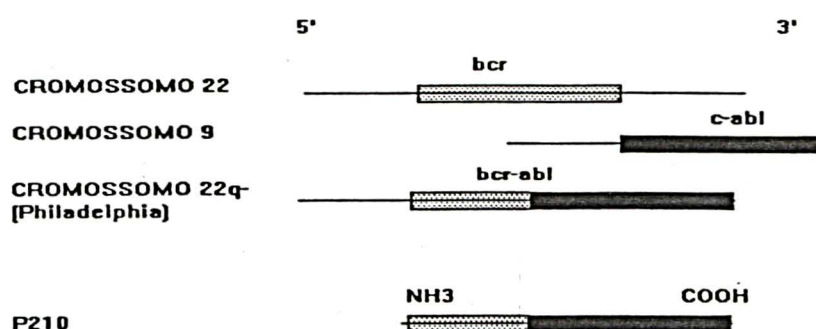
As três fitas inferiores esquematizam as formas possíveis de inserção do oncogene c-abl no bcr. Os exons estão representados por retângulos, sendo os do bcr cheios e aqueles do c-abl, vazios. Em b2a2, o c-abl se insere entre os exons 2 e 3 do bcr. Em b3a2 a inserção é entre os exons 3 e 4 (modificado de referência 27).

O produto da transcrição do oncogene híbrido é um m-RNA com 8,5 kb³⁰, cuja translação origina uma proteína conhecida como P210. A parte aminoterminal da proteína é codificada pelo bcr e a porção carboxiterminal pelo c-abl (figura 6)^{27,30,31}.

Acumulam-se evidências que implicam a ação da proteína P210 como responsável pelas vantagens proliferativas dos precursores neoplásicos na fase crônica da doença. A proteína possui características bioquímicas muito parecidas com a P160, uma proteína viral capaz de transformar um grande número de células hematopoéticas "in vitro"^{26,32}. A inexistência da P210 em células normais

e a detecção de uma potente atividade tirosino-quinase relacionada à enzima, são fortes argumentos a favor do envolvimento da mesma na patogenia da LMC¹⁵.

FIGURA 6- FORMAÇÃO DA PROTEÍNA P210



A transcrição do oncogene híbrido bcr-abl forma um m-RNA (não mostrado), cujo produto translacional é a proteína P210. As bases aminoterminais da proteína (NH₃) são codificadas pelo bcr; o c-abl codifica a extremidade carboxiterminal (COOH) da P210.

1.3.3. Leucemia mielóide crônica Ph1-negativo

O cromossomo Ph1 é detectado em 90 a 95% dos pacientes com diagnóstico de LMC^{1,4,6}. Na maioria dos casos Ph1-negativos as características clínicas e comportamento da doença são diferentes³³⁻³⁵. Esta observação levou à sugestão de que a LMC Ph1-negativa seja, na realidade, um agrupamento de outras doenças mieloproliferativas.^{36,37}

Travis e colaboradores analisaram, de maneira retrospectiva, 106 casos diagnosticados como LMC. O material de 22 dos 24 casos Ph1-negativos foi reavaliado e, em todos eles, a doença foi reclassificada. O diagnóstico de 13

pacientes foi alterado para leucemia mielomonocítica crônica, um paciente ficou com o diagnóstico de leucemia mielomonocítica em transformação. Em três pacientes, o diagnóstico foi alterado para pré-leucemia e, em cinco, o diagnóstico ficou como síndrome mieloproliferativa crônica indiferenciada³⁷.

Entretanto, na metade dos pacientes Ph1-negativos, a doença apresenta características clínicas e laboratoriais idênticas à doença Ph1-positiva. Nesses casos, o emprego de técnicas de PCR (reação de polimerização em cadeia) e de *Southern Blot* permitem a detecção do rearranjo do BCR, da sua justaposição com o c-abl e da expressão da proteína P210. Os pacientes, Ph1-negativos e bcr-positivos, devem ser considerados e manejados de maneira idêntica à dos pacientes com LMC Ph1-positivo^{29,38}.

1.3.4. Evolução clonal e aceleração da doença

Há evidências da participação da P210 na patogenia da fase crônica da LMC. Os mecanismos que levam à evolução da doença às fases mais avançadas permanecem obscuros. A heterogeneidade na evolução e as inúmeras alterações citogenéticas encontradas (tabela 1) sugerem o envolvimento de vários mecanismos na transformação^{14,39}.

Recentemente foi demonstrada a participação de outros oncogenes na progressão da LMC: entre estes, são citados o c-myc (amplificação⁴⁰), k-ras e p53 (mutações, deleções e inativação)^{14,32}. Outros mecanismos envolvidos são o aumento na expressão do híbrido bcr-abl e a expressão da P190, que é normalmente detectada em leucemias linfóides Ph1-positivas^{14,15}.

TABELA 1- PRINCIPAIS ALTERAÇÕES CITOGENÉTICAS NAS FASES AVANÇADAS DA LMC

Trissomia do cromossomo 8
duplicação do cromossomo Philadelphia
formação do isocromossomo 17 [i(17)q]
trissomia do cromossomo 9
trissomia do cromossomo 21
monossomia do cromossomo 7
perda do cromossomo Y

Gewitz e colaboradores demonstraram que oligodeoxinucleotídeos complementares são capazes de impedir a ativação do oncogene c-myb e de bloquear a expressão da P210. Isto foi documentado principalmente em células neoplásicas de pacientes em fase avançada⁴⁰.

A proteína P190, presente em blastos linfóides, possui potente atividade mitogênica e transformadora⁴¹. Dhingra e colaboradores constataram a expressão da proteína em células de alguns pacientes portadores de LMC em fase avançada. Os autores sugeriram que a P190 esteja envolvida, ao menos em alguns casos, na progressão da doença⁴².

1.3.5. Biologia celular da leucemia mielóide crônica

Precursos hematopoéticos Ph1-negativos podem ser encontrados em praticamente todos os pacientes. O reaparecimento destes precursos e o desaparecimento transitório das células Ph1-positivas podem ser observados em até 20% dos pacientes tratados com interferon ou com quimioterapia intensiva⁴³.

O crescimento de colônias de células derivadas de precursos ph1-negativos é observado em culturas de células mononucleares obtidas da medula óssea de pacientes Ph1-positivos⁴⁴.

Recentemente, Verfaillie e colaboradores separaram células mononucleares da medula óssea de pacientes Ph1-positivos em duas subpopulações: uma CD34+ e HLA-Dr negativa, e outra CD34+ e HLA-Dr positiva. Após introduzir ambas as subpopulações em meios de cultura por tempo prolongado, observaram que as colônias derivadas dos precursores HLA-Dr positivos eram Ph1-positivas, enquanto as colônias derivadas dos precursores HLA-Dr negativos eram Ph1-negativas. Os autores propuseram que a fusão entre os oncogenes BCR e c-abl deve ocorrer num tempo posterior ao da expressão de HLA-Dr pelas células neoplásicas. Sugeriram também que é possível separar os progenitores considerados "benignos" dos neoplásicos⁴⁵.

Apesar de serem detectados em praticamente todos os pacientes, não se pode atualmente definir se os precursores Ph1 negativos pertencem ou não ao clone neoplásico. Fialkow e colaboradores detectaram em portadores de LMC Ph1-positiva células linfóides B clonais Ph1 negativas⁴⁶. Este fato pode ser um indício de que o aparecimento do cromossomo Ph1, e conseqüentemente a produção da P210, não constituam o primeiro evento que leva à LMC, podendo portanto existir precursores neoplásicos Ph1 negativos⁴⁷.

O aumento na fração de células comissionadas neoplásicas em ciclo mitótico reflete na grande expansão da massa granulocítica total (10 a 100 vezes maior que a massa normal). Cerca de 50% dos precursores neoplásicos encontram-se em ciclo mitótico, uma população 10 vezes maior que a de precursores normais⁴⁸.

O excesso de precursores que atingem os compartimentos celulares mais maduros (blastos, promielócitos e mielócitos) e o conseqüente aumento no número de mitoses nestes compartimentos são, provavelmente, causados por defeitos nos mecanismos de controle de maturação e reprodução celulares⁴⁹.

Outros mecanismos defeituosos encontrados na LMC são a produção reduzida de lactoferrina pelos neutrófilos neoplásicos e a não-sensibilidade de monócitos derivados do clone neoplásico à regulação negativa exercida pelas prostaglandinas⁴⁸.

1.3.5.1. Controle do ciclo mitótico nas células neoplásicas

Striffe e Clarkson propuseram que o defeito biológico básico na LMC é o assincronismo na maturação núcleo-citoplasmática dos precursores neoplásicos, o que leva ao amadurecimento mais precoce do núcleo⁴⁹.

A transmissão de sinais de regulação celular entre os receptores de membrana e o núcleo poderia ser alterada, segundo os autores, pela proteína P210. Isto causaria o assincronismo na maturação celular, permitindo que um maior número de precursores leucêmicos atingisse o compartimento das células mais maduras.

Groffen e colaboradores demonstraram que a inoculação em cobaias de um segmento sintético de DNA, formado com seqüências codificadoras das proteínas P210 e P190, é capaz de induzir leucemia aguda linfóide e crise blástica de LMC. Os autores concluíram que a leucemogênese nas cobaias transgênicas é, inicialmente, um processo policlonal. A expressão do híbrido bcr-abl é capaz de eventualmente levar a outras anormalidades, com a conseqüente exteriorização de todo o potencial neoplásico das células afetadas. Propuseram, assim como a hipótese apresentada por Striffe, que o defeito básico das células que expressam a P210 é a anormalidade na regulação do ciclo mitótico³⁸.

1.3.5.2. Adesão de precursores neoplásicos ao estroma medular

A adesão dos precursores hematopoéticos ao estroma medular determina, ao menos em parte, o processo de maturação e diferenciação celular. Algumas moléculas e seus receptores envolvidos na adesão são conhecidos: a hemonectina, a fibronectina, a 4b-1-integrina, o heparan-sulfato, a trombospondina e o condroitin-sulfato⁵⁰

Há evidências de que os mecanismos de adesão entre as células leucêmicas e as células do estroma estejam alterados. Isto provavelmente explica a liberação prematura de precursores Ph1-positivos da medula óssea^{50,51}.

1.4. História natural da leucemia mielóide crônica

Duas fases clínicas bem distintas marcam a evolução da LMC: uma fase crônica e uma outra denominada crise blástica. Na metade dos pacientes, a transição entre ambas as fases é de difícil caracterização, denominada de fase acelerada⁴⁸.

O diagnóstico da doença é feito, em mais de 90% dos casos, na fase crônica, quando predominam os sintomas relacionados à esplenomegalia e ao aumento da massa granulocítica⁴⁸.

O baço é palpável em praticamente todos os pacientes: na metade dos casos pode ser palpado a mais de 5 centímetros do rebordo costal esquerdo. Em alguns pacientes pode atingir a fossa ilíaca esquerda. Desconforto abdominal e sensação de saciedade precoce podem estar associados à esplenomegalia. O órgão, quando muito volumoso, pode infartar^{6,48}.

A leucocitose é outra característica marcante da LMC. Os valores médios de leucometria, à época diagnóstica, estão ao redor de 200.000/ μ l^{17,48}. No sangue periférico são encontradas células de linhagem mielóide em todos os estádios de maturação, mas predominam os neutrófilos segmentados e bastonetes. Basofilia e eosinofilia são comuns^{17,32,48}.

Rowe e colaboradores analisaram, de maneira retrospectiva, os dados de diagnóstico e evolução de 90 pacientes com idade inferior a 20 anos. Este grupo apresentou maiores valores médios de leucometria e proporção de blastos, promielócitos e mielócitos que a população adulta (360000/ μ l, contra 130000/ μ l nos pacientes adultos, $p < 0,02$). Os autores observaram maior incidência de complicações relacionadas à leucostase nos pacientes mais jovens⁵³.

A metade dos pacientes, após um período de três a quatro anos do diagnóstico, passa a apresentar manifestações de maior agressividade da doença e menos eficácia do tratamento no controle dos sintomas. Esta situação, conhecida como fase acelerada, ainda hoje não é bem definida^{17,48}.

Kantarjian e colaboradores, em um estudo retrospectivo, analisaram a evolução de 357 pacientes, com o objetivo de definir os fatores associados à aceleração da doença. A mediana de duração da fase crônica foi de 36 meses e a sobrevida global de 39 meses. Foram avaliados 14 fatores, clínicos ou laboratoriais, considerados sinais de aceleração da doença. Entre os fatores, cinco demonstraram ter importância prognóstica: alterações citogenéticas adicionais à presença do cromossomo Ph1, o percentual de blastos em sangue periférico maior que 15%, trombocitopenia (menor que 100000/ μ l), o percentual de blastos mais promielócitos igual ou maior que 30% e a basofilia (igual ou maior que 20%).⁵⁴

Os fatores clínicos e laboratoriais associados com a fase acelerada estão listados na tabela 2.

TABELA 2- FATORES ASSOCIADOS COM A FASE ACELERADA

Fatores clínicos
esplenomegalia persistente, apesar do tratamento
doença extra-medular
aumento na necessidade de medicação para controle sintomático
Fatores laboratoriais
alterações citogenéticas adicionais à presença do cromossomo Ph1
trombocitose(>10 ⁶ /ul) ou trombocitopenia(<10 ⁵ /ul)
>= 10% blastos em sangue periférico ou medula óssea
>= 20% blastos + promielócitos em sangue periférico ou medula óssea
>= 20% eosinófilos + basófilos em sangue periférico ou medula óssea
mielofibrose

Fonte: International Bone Marrow Transplantation Registry

A doença extramedular, também conhecida como cloroma ou sarcoma granulocítico, caracteriza-se pela presença de células mielóides imaturas em locais diferentes da medula óssea, fígado ou baço^{17,48}. É um evento raro na LMC, mas possui importância prognóstica, por ser um sinal de aceleração da doença. Os principais órgãos envolvidos são os linfonodos, ossos e a pele. Foram descritos também cloromas em peritônio, mama, cérebro, testículos, trato gastrointestinal , ovários e rins^{55,57}.

Raros casos de síndrome de Sweet, antecedendo a crise blástica, foram descritos^{58,59}.

A crise blástica é o evento terminal da LMC. As manifestações desta fase são usualmente as mesmas apresentadas por pacientes portadores de leucemia aguda. Em 60% dos casos, a crise blástica é não-linfóide. Nas crises blásticas linfóides (30% do total), quase sempre a proliferação é de uma célula linfóide pré-B^{48,60}.

Griffin e colaboradores analisaram os padrões de diferenciação celulares em 30 pacientes em crise blástica⁶¹. Em 11 crises blásticas linfóides, as células

expressaram TdT (deoxinucleotidil-transferase terminal). Em outros 10 pacientes foi observada expressão fenotípica sugestiva da proliferação de células mielóides imaturas. Em um paciente definiu-se uma crise megacarioblástica(1 paciente), em outro eritroleucemia(1 paciente) e , num terceiro, uma crise mista (mielóide e linfóide). Em seis casos não se definiu a linhagem envolvida.

Os mesmos autores analisaram, em outro trabalho, 36 casos de crises blásticas¹⁵. Em 13 pacientes a crise foi definida como mielóide (com expressão de CD13 e CD33). Em outros 13 pacientes, a crise foi linfóide (expressão de CD10). Em seis casos não houve expressão antigênica, sendo as crises consideradas indiferenciadas. Nos demais, houve uma provável crise mielóide (CD33 positiva), uma provável crise linfóide(CD19 positiva), uma crise mista (mielóide-linfóide) e outra mielóide-megacarioblástica. As crises caracterizadas pela expressão de CD13 e CD33 foram refratárias ao tratamento.

Poucos casos de crises blásticas linfóides T foram descritas, a maioria não muito bem documentada.^{17,62-4}. O pequeno número de casos apresentados não permite analisar a resposta deste tipo de crise à quimioterapia.

1.5. Prognóstico

Praticamente todos os pacientes com LMC morrem em consequência da doença. A mediana da sobrevida após o diagnóstico é de 42 meses⁴⁸.

A presença do cromossomo Ph1 é o principal fator que influencia a sobrevida, se forem incluídos nos estudos prognósticos os casos considerados como LMC Ph1-negativa. A mediana da sobrevida , que varia de 36 a 48 meses nos pacientes Ph1-positivos, é reduzida para 9 a 14 meses nos pacientes Ph1- negativos⁶⁵.

As diferenças clínicas e laboratoriais entre os pacientes Ph1-positivos e negativos levaram vários autores a afirmar que aqueles com LMC Ph1-negativa possuem na realidade, muitas vezes, outra doença mieloproliferativa^{36,37}.

Os primeiros estudos sobre fatores prognósticos na LMC Ph1-positiva não conseguiram definir as variáveis que se associavam à evolução mais desfavorável. As principais críticas feitas a estes estudos relacionam-se ao pequeno número de pacientes e à heterogeneidade dos grupos avaliados, principalmente pela inclusão de pacientes Ph1-negativos⁶⁶.

Rozman e Cervantes avaliaram a evolução de 121 pacientes com diagnóstico de LMC Ph1-positivo em fase crônica⁶⁶. Através de análise multivariada, constataram que quatro fatores presentes ao diagnóstico influenciaram, de maneira adversa, a sobrevida: a presença de esplenomegalia, de hepatomegalia, de eritroblastos em sangue periférico e o percentual de blastos em medula óssea maior que 5%. Os pacientes foram divididos em três grupos prognósticos. O grupo definido como de melhor prognóstico, apresentava , no máximo, um fator adverso. O grupo de prognóstico intermediário apresentava dois fatores adversos e o grupo de pior prognóstico, três ou quatro fatores adversos. Houve diferença significativa na sobrevida entre os três grupos (tabela 3).

TABELA 3- ANÁLISE DE SOBREVIDA EM RELAÇÃO AOS FATORES PROGNÓSTICOS, DE ACORDO COM CERVANTES E ROZMAN⁶⁶

GRUPO	PACIENTES (%)	SOBREVIDA(MESES)	% SOBREVIDA AOS 5 ANOS
baixo risco	32	86	70
intermediário	38	45	30
alto risco	30	28	15

Sokal e colaboradores analisaram as características clínicas e laboratoriais presentes no diagnóstico de 813 pacientes (tabela 4). A mediana da sobrevida foi de 47 meses e a curva de sobrevida idêntica à dos pacientes considerados de baixo risco⁶⁷. A análise multivariada das características clínicas mostrou que quatro fatores influenciaram, de maneira independente e significativa, o prognóstico: a idade do paciente, o tamanho do baço, a proporção de blastos circulantes e a plaquetometria. Empregando taxas de risco como limites (obtidas pela análise de Cox) de 0,8 e 1,2 , os pacientes foram divididos em três grupos. A sobrevida aos dois anos, no grupo de melhor prognóstico (263 pacientes, com taxa de risco até 0,8), foi de 90%. Já no grupo de pior prognóstico (158 pacientes, com taxa de risco superior a 1,2), 65% sobreviveram dois anos.

TABELA 4- ESTRATIFICAÇÃO DE GRUPOS PROGNÓSTICOS DE ACORDO COM SOKAL E COLABORADORES⁶⁷.

risco relativo	< 0,8	0,8 a 1,2	> 1,2
% de casos	31	41	28
sobrevida			
2 anos	90	82	65
4 anos	67	46	30
6 anos	38	25	12
sobrevida mediana	62	44	32

O mesmo grupo, liderado por Sokal, estudou os fatores prognósticos, em pacientes Ph1-positivos e com menos de 45 anos de idade ao diagnóstico, acompanhados por um período mínimo de três anos⁶⁸. Na data da análise, 80% dos 625 pacientes havia morrido. A mediana da sobrevida foi de 50,5 meses e a probabilidade de morte foi de 5% no primeiro ano, de 12% no segundo e de 19 a 25%(mediana =22,5%) ao ano a partir do terceiro ano do diagnóstico. Os fatores que influenciaram a sobrevida foram o volume globular, o sexo, a presença de eritroblastos em sangue periférico e a DHL (desidrogenase láctica) sérica. Não se observou que a idade tenha influenciado a sobrevida.

Kantarjian e colaboradores estudaram 303 pacientes Ph1-positivos com menos de três meses de diagnóstico e sem tratamento (ou com tratamento mínimo)⁶⁵. A idade variou de 11 a 85 anos (mediana de 46 anos) e a sobrevida global foi de 39 meses. Na época da análise, 222 pacientes haviam morrido (91% em fase avançada da doença). Cinco fatores foram considerados significativos: a percentagem de blastos circulantes, a raça, anormalidades citogenéticas adicionais à presença do cromossomo Ph1, a idade e a proporção de basófilos na medula óssea. Os pacientes foram classificados em três grupos prognósticos (tabela 5). A mediana de sobrevida nos pacientes de baixo risco (sem qualquer fator adverso, taxa de risco inferior a 0,8) foi de 53 meses. Nos pacientes de risco intermediário (2 a 3 fatores adversos, taxa de risco de 0,8 a 1,39), a mediana da sobrevida foi de 39 meses, reduzindo para 25 meses nos pacientes de alto risco(4 ou 5 fatores adversos, taxa de risco superior a 1,4).

TABELA 5- ESTRATIFICAÇÃO PROGNÓSTICA DE ACORDO COM KANTARJIAN E COLABORADORES⁶⁶.

grupo de risco	taxa de risco	% pacientes	sobrevida em meses
baixo	<0,8	40	53
intermediário	0,8- 1,39	40	39
alto	>=1,4	20	25

Pesquisadores do grupo italiano de estudo sobre a LMC analisaram, de maneira prospectiva, a evolução de 508 pacientes Ph1-positivos admitidos em 55 instituições, num período de 3 anos⁶⁹. A idade do grupo variou de 9 a 87 anos (mediana de 53 anos) e 73 pacientes (14%) haviam morrido até a data da análise. Os pacientes foram divididos em três grupos, de acordo com o modelo proposto por Sokal. O grupo de melhor prognóstico foi constituído por 32% dos pacientes;

41% dos pacientes ficaram no grupo de prognóstico intermediário e 27% no de pior prognóstico. A análise preliminar dos dados confirmou os resultados descritos por Sokal. O modelo que considera a idade do paciente como um dos fatores prognósticos⁶⁷ permitiu uma melhor estratificação dos grupos.

Nos últimos anos tem-se estudado a influência do ponto de inserção do oncogene c-abl no bcr (se ocorre entre os exons 2 e 3 ou 3 e 4) na duração da fase crônica. Alguns autores concluíram que a duração da sobrevida é menor nos pacientes em que o c-abl se insere no segmento 3' terminal do bcr^{70,71}. Este achado não foi confirmado por outros autores^{72,73}. O esclarecimento desta questão depende da análise de trabalhos prospectivos, envolvendo um maior número de pacientes⁷⁴.

1.6. Tratamento

Embora a única descrição da história natural da LMC tenha sido feita em 1924 por Minot e colaboradores, até recentemente nenhuma forma de tratamento havia sido capaz de curar ou ao menos prolongar, de maneira significativa, a sobrevida dos portadores da neoplasia^{5,6,33}.

1.6.1. Tratamento convencional da leucemia mielóide crônica

1.6.1.1. Tratamento da fase crônica

As manifestações associadas à fase crônica podem ser facilmente controladas, usualmente pelo bussulfan ou hidroxiuréia^{5,6,33}.

O bussulfan, introduzido em 1952, é um agente alquilante bifuncional que atua ao nível de células-tronco e pode ser utilizado em baixas doses, de maneira intermitente e por tempo prolongado. É uma droga de fácil emprego, pois mantém

a leucometria estável e reduz a necessidade de controles clínico e laboratorial freqüentes. Os principais inconvenientes são o risco de induzir aplasia medular severa (quando empregada de maneira inadequada) e fibrose pulmonar^{5,18}.

A hidroxiuréia, empregada desde 1966¹, é outra droga eficaz no controle sintomático da LMC. É inibidora ciclo-específica da síntese de DNA e, por atuar em células em ciclo mitótico, diminui a leucometria mais rapidamente que o bussulfan. Não acarreta pancitopenia por tempo prolongado e são desconhecidos seus efeitos tóxicos tardios^{5,17}.

O interferon é uma proteína com propriedades antivirais, antiproliferativas e imunomoduladoras. É produzido por células do sistema imune em resposta a uma série de estímulos, como vírus e bactérias⁶⁰. Foi introduzido no tratamento da LMC em 1980² e demonstrou ser eficaz no controle da doença durante a fase crônica, principalmente em pacientes que pertencem ao grupo considerado de melhor prognóstico⁶⁰. Remissões hematológicas são obtidas em 70% dos casos⁶ e em 20% dos pacientes observa-se o desaparecimento transitório do cromossomo Ph1^{6,17,48}.

Tentou-se retardar o aparecimento da crise blástica, submetendo pacientes em fase crônica à esplenectomia ou à quimioterapia. Em nenhum estudo se conseguiu demonstrar a eficácia de ambos os procedimentos em prolongar a vida^{5,6,17,75-77}.

1.6.1.2. Tratamento nas fases acelerada e blástica

Os resultados do tratamento da doença nas fases acelerada e blástica são desanimadores. A sobrevida média após o diagnóstico da crise blástica é de dois a três meses, e menos de 10% dos pacientes que atingem uma segunda fase crônica sobrevivem um ano⁴⁸.

O bussulfan não é eficaz no manejo da fase acelerada e a dose de hidroxiuréia para controlar a doença é consideravelmente maior que a necessária para o tratamento da fase crônica. A irradiação esplênica, com o objetivo de controlar as complicações associadas à esplenomegalia refratária, pode acarretar maior redução na plaquetometria¹⁷.

O tratamento da crise blástica depende fundamentalmente do tipo celular envolvido. A metade das crises associadas com a proliferação de blastos TdT-positivos (deoxinucleotidil-transferase terminal) pode ser controlada com drogas empregadas na indução de remissão de leucemia aguda linfóide^{6,48}. A sobrevida média nestes casos é de 12 meses, e a duração média da segunda fase crônica é de 7 a 10 meses^{5,48,78}.

Os resultados do tratamento de crises blásticas não-linfóides são piores: a obtenção de uma segunda fase crônica é infreqüente (menos de 20%)^{17,48} e, quando esta é atingida, possui duração de dois a quatro meses (mediana da sobrevida de seis meses). Nos casos refratários ao tratamento, a mediana de sobrevida é de dois meses. A maioria dos regimes inclui citosina-arabinosídeo⁷⁸⁻⁸⁰ e a adição de antraciclinas pouco modifica os resultados¹⁷.

Koller e Miller, num estudo publicado em 1986, relataram o controle transitório de crises mielóides, sem toxicidade significativa, com o emprego de mitramicina(plicamicina) e hidroxiuréia⁸¹. Os mesmos resultados não foram obtidos por outros autores¹⁷.

1.6.2. Transplante de medula óssea

O transplante de medula óssea (TMO) atualmente é considerado a única forma de tratamento capaz de curar ao menos uma parcela dos pacientes⁷⁵.

É possível que pacientes vivos e sem evidência de doença, quatro anos após o transplante, estejam curados⁸².

Aproximadamente 11000 transplantes alogênicos foram realizados no período entre 1988 e 1990. Destes, 40% dos pacientes eram portadores de LMC⁸³.

1.6.2.1. Época de indicação do transplante

Os primeiros transplantes no tratamento da LMC foram realizados na década de 70, em pacientes com doença avançada (fases acelerada ou blástica). Fefer e colaboradores submeteram 8 pacientes ao transplante singênico: a recidiva ocorreu num curto espaço de tempo e apenas um paciente teve longa sobrevida.⁸⁴

Os resultados dos primeiros transplantes alogênicos em portadores de LMC foram descritos em 1978 e 1981, por Doney e colaboradores⁸⁴. Dos 21 pacientes, todos com doença avançada e condicionados com irradiação corporal total e ciclofosfamida, 12 morreram. As causas de morte foram relacionadas ao transplante, principalmente a pneumonite intersticial. A recidiva foi observada em seis pacientes. Apenas três pacientes (14,3%) sobreviveram mais de um ano.

Estudos mais recentes não demonstraram diferenças significativas nos resultados do transplante realizado em fases avançadas.

O principal fator associado com melhor sobrevida, num grupo de 198 pacientes submetidos ao transplante entre 1970 e 1984, descritos por Thomas e colaboradores, foi a fase da doença na época do transplante⁸⁵. A longa sobrevida ocorreu em 49 e 58% dos pacientes que receberam o transplante, respectivamente em primeira ou segunda fase crônica . Já nos transplantes

realizados em fase acelerada e crise blástica, a sobrevida longa ocorreu em 15 e 14%.

McGlave e colaboradores relataram os resultados de 16 transplantes realizados em fase acelerada: nove morreram (três em crise blástica) e sete estavam vivos na época da publicação, 319 a 732 dias pós-transplante (mediana de 538 dias)⁸⁶.

A análise retrospectiva de 66 transplantes realizados em pacientes em fase acelerada entre 1973 e 1985, pelo grupo de Seattle, demonstrou que probabilidade de sobrevida aos cinco anos foi de 18%. A sobrevida livre de doença foi, no mesmo período, de 11%. Praticamente a metade dos pacientes morreu nos primeiros cem dias após o transplante (principalmente por infecções e pneumonites). A maioria das mortes ocorridas após este período estava relacionada à recidiva da doença. Esta complicação ocorreu em 16 pacientes (cinco em crise blástica e 11 em fase crônica) e foi associada a quatro fatores: emprego de depleção de células T, maior tempo de duração da doença pré-transplante, idade acima de 30 anos e presença de mais de 10% de blastos em sangue periférico(ou 30% na medula óssea)⁸⁷.

Os dados cumulativos, coletados pelo Registro Internacional de Transplante de Medula Óssea(IBMTR) até o ano de 1988, mostraram que a probabilidade de sobrevida sem evidência de doença, em cinco anos, é de $18 \pm 10\%$, em pacientes que recebem o transplante em fase acelerada (tabela 6)⁸⁸.

Em 1979 foram realizados os primeiros transplantes em portadores de LMC em fase crônica, pelos investigadores de Seattle. A indicação do procedimento foi baseada em : [1] os resultados obtidos nas fases avançadas eram ruins, [2] a demonstração de que o transplante era capaz de prolongar, e mesmo curar, portadores de leucemia aguda não-linfóide e, [3] a possibilidade de sobrevida

livre de doença em pacientes submetidos ao transplante singênico, na fase crônica da LMC⁸.

TABELA 6- RESULTADOS DOS TRANSPLANTES DE ACORDO COM A FASE CLÍNICA⁸⁸.

Situação pré-transplante	pacientes	recidiva(%)	sobrevida livre de doença(%)
fase crônica	691	26+-7	42+-5
fase acelerada	355	52+-12	18+-10
crise blástica	156	53+-13	14+-6

1.6.2.1.1 Indicação do transplante na fase crônica da LMC

Embora o transplante de medula óssea seja considerado atualmente o tratamento de escolha em pacientes jovens em fase crônica e com doadores histocompatíveis, ainda há controvérsias sobre o melhor momento de se indicar o procedimento.

As principais dificuldades na indicação precoce do transplante estão relacionadas às constatações de que (1) é pouco provável a doença se tornar agressiva no ano do diagnóstico, (2) que a sobrevida de alguns pacientes pode ser muito longa(superior a 10 anos) e, (3) há considerável morbidade e mortalidade associadas ao transplante⁸⁸.

Segel e colaboradores desenvolveram um modelo matemático capaz de calcular os limites - inferior e superior- do tempo para a indicação do transplante de medula na fase crônica da LMC. Este modelo compara a probabilidade de um paciente sobreviver um ano após o diagnóstico, com ou sem transplante, e leva em consideração a influência do retardamento da indicação do transplante sobre a redução da expectativa de vida do paciente⁸⁹. Embora o modelo matemático citado possa auxiliar na tomada de decisão, dados mostrados por investigadores de Seattle sugerem que o tempo de duração da doença influencia,

de maneira adversa, a sobrevida pós-transplante. Os melhores resultados são obtidos com pacientes submetidos ao transplante no ano do diagnóstico. A sobrevida neste grupo, de 80%, é superior à dos pacientes que recebem o transplante entre o primeiro e terceiro ano de diagnóstico(44%) ou após três anos(20%)⁸⁵. Estes dados, entretanto, não foram confirmados em algumas séries⁹⁰.

1.6.2.2. Influência da idade na sobrevida pós-transplante

Praticamente todos os trabalhos demonstram que a idade é um fator que influencia os resultados do transplante. Estudos do grupo de Seattle e dados do IBMTR mostraram que a mortalidade é menor em pacientes com idade inferior a 20 anos.

Os resultados do grupo de Seattle apresentaram uma correlação entre idade mais avançada, severidade da doença do enxerto contra o hospedeiro e o tempo de duração da doença⁸⁵.

A análise dos dados do IBMTR, embora tenha demonstrado maior sobrevida de pacientes mais jovens, não evidenciou diferença nas incidências de pneumonite intersticial e de doença do enxerto contra o hospedeiro nos diversos grupos etários(mas a severidade das complicações foi maior nos pacientes mais idosos)⁹⁰

1.6.2.3. Principais complicações pós-transplante

Embora o TMO seja a única modalidade terapêutica capaz de curar pacientes com LMC, o procedimento não é isento de riscos: aproximadamente 25% dos pacientes morrem em consequência de complicações do transplante^{91,92}. As principais causas de falha terapêutica são a recidiva da

doença, a doença do enxerto contra o hospedeiro aguda e crônica (DECHa e DECHc) e a pneumonite intersticial.

1.6.2.3.1. Recidiva pós-transplante

A definição de recidiva pós-transplante em LMC é, ainda hoje, controversa. Embora a recidiva hematológica não seja de difícil diagnóstico, ainda não está definido o significado da recidiva citogenética , que é caracterizada pela detecção do cromossomo Ph1 pós-transplante, em pacientes sem alterações clínicas e laboratoriais características da LMC⁹⁰.

A fase da doença à época do transplante foi o único fator que influenciou o risco de recidiva após o transplante, num grupo de 198 pacientes (31 singênicos e 167 alogênicos). Enquanto a recidiva ocorreu em apenas seis dos 167 pacientes (3,6%) que receberam o transplante durante a fase crônica da doença, 17 dos 42 pacientes transplantados em crise blástica recidivaram(40,5%); neste grupo, a recidiva foi a principal causa de morte⁸⁵.

A maior frequência de recidivas, aproximadamente 50%, observada em transplantes realizados com depleção de células T indica que as células linfóides participam no controle da recidiva, um mecanismo conhecido como efeito GVL (*graft versus leukemia*)⁹³⁻⁹⁵.

Apperley e colaboradores constataram que a recidiva pós-transplante foi muito maior entre pacientes que receberam medula óssea depletada de células T (16,5%) do que entre os que receberam medula não manipulada (1,8%). Em ambos os grupos, a incidência da recidiva foi maior nos pacientes que apresentavam trombocitose pré-transplante. Em contraste, a complicação foi menos frequente nos pacientes que desenvolveram doença do enxerto contra o hospedeiro⁹⁵.

Devergie e colaboradores também observaram maior número de recidivas no transplante realizado com depleção de células T. Outros fatores relacionados por este grupo com maior risco de recidiva foram a doença avançada à época do transplante, o emprego de irradiação fracionada e a não-ocorrência da doença do enxerto contra o hospedeiro⁹⁶.

A técnica da reação de polimerização em cadeia (PCR) tem sido empregada na detecção de doença residual mínima pós-transplante. Esta técnica possibilita a extraordinária amplificação de segmentos de ácidos nucleicos, permitindo a detecção de uma única célula anormal entre 10^5 e 10^6 células normais⁹⁷⁻⁹⁸.

Entretanto, o significado da detecção de células neoplásicas pela PCR, em pacientes em remissão hematológica e citogenética após o transplante, é controverso. Hughes e Goldman consideram que o significado da constatação da doença residual mínima pela PCR ainda não está definido. Os diversos estudos realizados apresentam diferenças metodológicas, há heterogeneidade nos pacientes avaliados e no tipo material empregado (sangue ou medula óssea)⁹⁹.

Gale e Butturini comentaram que a persistência de células neoplásicas, detectadas pela técnica de PCR, um ou mais anos após o transplante, não necessariamente está associada à recidiva da doença¹⁰⁰.

1.6.2.3.2. Doença do enxerto contra o hospedeiro

A doença do enxerto contra o hospedeiro - DECH- nas suas formas aguda e crônica (DECHa e DECHc), é a principal complicação relacionada ao TMO. A maior gravidade do comprometimento orgânico influencia, de maneira adversa, a sobrevida pós-transplante^{86,92,101-103}.

Embora ambas as formas da complicação sejam reações imunológicas, a época de aparecimento e a apresentação clínica são diferentes. A forma aguda,

DECHa, é observada nos primeiros 100 dias após o transplante. A forma crônica se manifesta entre 100 dias e um ano após o procedimento¹⁰¹.

Cerca de 35 a 55% dos pacientes submetidos ao transplante alogênico compatível desenvolvem a DECHa, que é diretamente responsável por 25% das mortes. A DECHc é diagnosticada em 30 a 50% dos pacientes que sobrevivem mais de 100 dias¹⁰⁴.

A interação de linfócitos T pós-tímicos da medula óssea doadora com antígenos de histocompatibilidade do paciente desencadeia a DECHa¹⁰⁵. Há evidências de que o mecanismo efetor final da reação seja desempenhado pelo fator de necrose tumoral(TNF), pela interleucina 2(IL2) e pelo interferon-gama¹⁰⁶.

As células-alvo da reação são aquelas que expressam em sua membrana antígenos HLA-Dr^{107,108}. A pele, o fígado e o intestino são os órgãos mais frequentemente comprometidos^{109,110}. A gravidade do acometimento destes órgãos forma a base da classificação e estadiamento da DECHa.

A classificação e estadiamento da DECHa, proposta pelo grupo de Seattle, é empregada em praticamente todos os serviços de transplante. Entretanto, apresenta algumas falhas: não permite graduar as diversas fases evolutivas da complicação, não considera o envolvimento do sistema imune (principal alvo da reação) e não define a extensão do comprometimento orgânico^{109,110}.

Vogelsang, ao observar que diferenças de prognóstico existem mesmos nos casos de DECHa grave, propôs modificações ao estadiamento da complicação(tabelas 7,8 e 9) ¹¹⁰.

Vários fatores de risco para a DECHa são conhecidos. O principal fator que determina a ocorrência e gravidade da DECHa é a compatibilidade HLA entre o paciente e o doador. As formas mais graves - graus II a IV- ocorrem em 70 a 90% dos transplantes realizados com compatibilidade HLA parcial^{101,102,104,110}

Gale e colaboradores observaram que os principais fatores de risco para a DECHa são a diferença de sexo entre o paciente e o doador (principalmente entre doador feminino e paciente masculino), o não-emprego de imunoprofilaxia, a idade mais avançada do paciente, o não emprego de sulfametoxazol e trimetropin e o desempenho clínico reduzido na época do transplante¹¹¹. O maior risco da complicação associado ao sexo do doador(feminino) e à idade do paciente também foi observado em outros estudos.

A DECHa pode ser controlada , ao menos parcialmente, pelo emprego de uma variedade de regimes imunossupressores. A incidência da complicação entre os pacientes que não recebem qualquer forma de imunoprofilaxia é muito elevada(80 a 100%)¹¹².

Demonstrou-se que o metotrexato e a ciclosporina possuem igual eficácia¹⁰³ e que a associação de ambos imunossupressores reduz, de maneira significativa, a ocorrência da DECHa¹¹³.

Apesar de a depleção de células T reduzir, e eventualmente eliminar, a ocorrência da DECH, não se verificou aumento na sobrevida dos pacientes que receberam a medula óssea manipulada. Isto ocorreu devido ao aumento na incidência de falha do enxerto e da recidiva da doença básica nesses pacientes^{104,114,115}.

O tratamento da DECHa é insatisfatório e beneficia apenas 30 a 50% dos pacientes¹⁰⁹. As drogas empregadas são as mesmas usadas em regimes de imunoprofilaxia (basicamente ciclosporina, prednisona e globulina antitímocítica). Em alguns pacientes, com DECHa refratária ao tratamento convencional, foram empregados anticorpos monoclonais, com resultados variados¹⁰⁷. É possível que

o uso mais precoce dos anticorpos permita o controle da complicação numa maior parcela de pacientes¹⁰⁹.

TABELA 7- GRADUAÇÃO HISTOLÓGICA DOS PRINCIPAIS ÓRGÃOS ENVOLVIDOS NA DECHa

grau	pele	fígado	intestino
I	degeneração vacuolar da camada basal	menos de 25% dos ductos interlobares comprometidos	necrose isolada de células epiteliais
II	presença de corpos eosinofílicos	comprometimento de 25 a 50% dos ductos	necrose de glândulas
III	separação dermo-epidérmica	comprometimento de 50 a 75% dos ductos	desnudação microscópica focal
V	desnudação dermo-epidérmica franca	comprometimento de mais de 75% dos ductos	desnudação difusa

TABELA 8- GRADUAÇÃO CLÍNICA DOS ÓRGÃOS COMPROMETIDOS PELA DECHa

grau	pele	fígado	intestino
1	eritema em menos de 25% da superfície corporal	bilirubina sérica inferior a 3 mg/dl	volume de diarreia de 500 a 1000ml ao dia
2	eritema em 25 a 50% da superfície	bilirubina entre 3 e 6 mg/dl	diarreia 1000 a 1500 ml
3	eritroderma generalizado	bilirubina entre 6 e 15mg/dl	volume de diarreia superior a 1500ml
4	descamação e bolhas	bilirubina acima de 15mg/dl	dor abdominal ou ileo paralítico

TABELA 9- ESTADIAMENTO CLÍNICO DA DECHa

estadio	comprometimento orgânico
I	apenas pele(grau 2 ou maior), confirmada por histologia
II	pele graus 1 a 3; fígado e/ou intestino grau 1
II o	apenas fígado ou intestino, com pele normal
II s	pele grau 4, sem comprometimento de fígado ou intestino
III	pele grau 2-4/ fígado e/ou intestino graus 2 a 4. Apenas um órgão com comprometimento superior ao grau 3
IV	pele grau 3 ou 4, fígado e/ou intestino 2 a 4: 2 ou mais órgãos grau 3

os graus citados referem-se aos constantes na tabela 8

A doença do enxerto contra o hospedeiro crônica (DECHc) é a principal responsável pelas mortes que ocorrem após os 100 primeiros dias de transplante^{116,117} ; cerca de 25% dos portadores da complicação morrem, geralmente por infecções.

Os principais fatores de risco associados à DECHc são a idade (maior risco em pacientes mais idosos), a presença prévia de DECHa e, em pacientes com anemia aplástica, o uso de creme leucocitário¹¹⁷. Em pacientes com DECHc "de novo", os fatores de risco são os mesmos da DECHa¹¹⁸.

A DECHc pode acarretar severa incapacidade física. As manifestações envolvem principalmente a pele, articulações e o trato digestivo^{117,119}. São comuns complicações típicas de doenças auto-imunes como síndrome de Sjögren, miosites, miastenia gravis, fasciites e neuropatias periféricas. A bronquiolite obliterante, que pode levar à insuficiência respiratória e morte, parece ser um dos espectros da DECHc¹¹⁷. A figura 7 mostra os principais órgãos afetados pela DECHc.

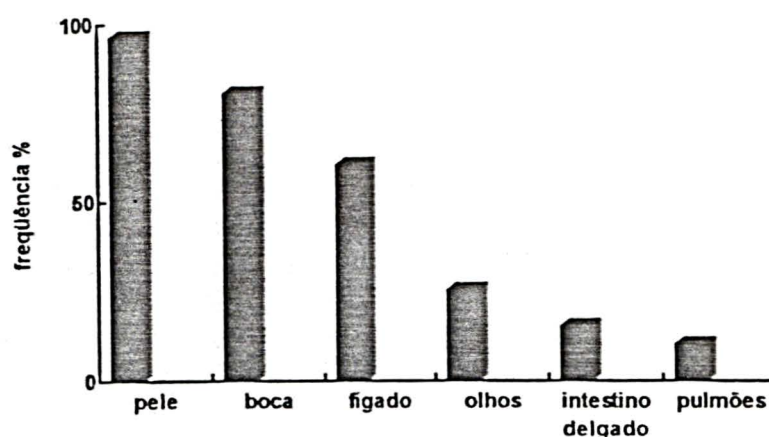
Linfócitos T alorreativos, provenientes da medula óssea do doador, desempenham um papel fundamental na fisiopatogenia da DECHc. Em pacientes que não desenvolvem a complicação são detectados linfócitos T supressores específicos(que controlam a proliferação de clones T autorreativos). Já em pacientes com DECHc, são encontrados linfócitos T que reagem contra suas próprias células, linfócitos T autorreativos e uma população de células mononucleares com capacidade imunossupressora inespecífica. Estas últimas são, provavelmente, as células responsáveis pelo mecanismo de tolerância imunológica¹¹⁷.

A prednisona é a droga usualmente empregada no tratamento da DECHc. A adição de azatioprina no tratamento não melhorou os resultados, principalmente em razão da maior incidência de infecções quando são

empregadas associações de imunossupressores. A associação de prednisona e ciclosporina tem sido usada em casos considerados refratários à prednisona e naqueles diagnosticados como DECHc "de risco"¹²⁰.

Estudos preliminares demonstraram que a talidomida pode controlar as manifestações da DECHc¹²¹.

FIGURA 7- PRINCIPAIS ÓRGÃOS ENVOLVIDOS NA DECHc¹¹⁷



1.6.2.3.3. Pneumonite intersticial

A pneumonite intersticial é uma complicação freqüente e responsável por uma parcela considerável das mortes após o transplante de medula óssea. Usualmente diagnosticada nos primeiros 100 dias após o transplante, é caracterizada por tosse não-produtiva, dispnéia e hipoxemia (pO_2 arterial inferior a 70mmHg em ar ambiente). Essencial ao diagnóstico é o achado radiográfico de infiltrado pulmonar não-lobar(não relacionado à insuficiência cardíaca, infecções bacterianas ou fúngicas)¹²².

A forma idiopática da pneumonite, que corresponde a 30-45% do total das pneumonites, é diagnosticada em 10 a 20% dos pacientes. A incidência é constante nos três primeiros meses após o transplante e a mortalidade é elevada (50 a 75%). A etiologia da pneumonite idiopática é multifatorial, e estão implicadas a toxicidade pulmonar relacionada ao regime de condicionamento, à lesão pulmonar causada por drogas empregadas antes do transplante e a resposta pulmonar à sepsis¹²². Pacientes que recebem irradiação corporal total no regime de condicionamento apresentam maior risco de desenvolver a complicação; o risco é ainda maior quando esses pacientes são submetidos à imunoprofilaxia da DECH com metotrexato^{122,123}.

A pneumonite intersticial causada pelo citomegalovirus (CMV) ocorre em até 25% dos pacientes, geralmente ao redor de 60 dias pós-transplante^{122,124}. A mortalidade é elevada, embora recentemente tenham sido descritos resultados satisfatórios no tratamento com DHPG(ganciclovir) e imunoglobulina intravenosa em altas doses¹²⁴⁻¹²⁶.

Em pacientes seropositivos para o CMV, a pneumonite quase sempre ocorre por reativação viral endógena. O principal fator de risco à maior incidência de pneumonite por CMV, nestes pacientes, é a ocorrência de DECHa¹³¹. Em pacientes seronegativos, a complicação é rara: menor ainda é o risco em pacientes seronegativos que recebem no período pós-transplante hemoderivados não contaminados pelo vírus¹²⁶.

1.6.2.3.4. Doença veno-oclusiva hepática

A doença veno-oclusiva hepática (DVOH) é a complicação grave mais comumente relacionada à toxicidade dos regimes de condicionamento. Sua incidência é muito variada (é diagnosticada em 2 a 50% dos transplantes) e a mortalidade pode chegar a 30%. As lesões básicas consistem na obstrução de

pequenas vênulas intra-hepáticas e na necrose dos hepatócitos e sinusóides centrilobulares adjacentes¹²⁷.

O diagnóstico, geralmente feito nas primeiras três semanas após o transplante, é caracterizado pelo ganho de peso, pela hepatomegalia dolorosa, pela presença de ascite e hiperbilirrubinemia direta^{127,128}.

O tratamento de suporte consiste na manutenção do meio intravascular e da redução do terceiro-espço. A pentoxifilina, um bloqueador do fator de necrose tumoral alfa(TNF-a), parece ser eficaz na prevenção e no tratamento da DVOH¹²⁷.

2. OBJETIVOS

O serviço de transplante de medula óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná efetuou 57 transplantes de medula óssea alogênicos, em pacientes portadores de leucemia mielóide crônica em fase crônica, entre fevereiro de 1983 e novembro de 1991.

O objetivo deste trabalho é analisar os resultados destes transplantes. Serão avaliados a influência de diversos fatores na sobrevida e as principais complicações pós-transplante.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Desde sua instalação até março de 1992, realizaram-se no Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, mais de 350 transplantes alogênicos de medula óssea. Entre estes, 80 foram realizados em pacientes portadores de Leucemia Mielóide Crônica.

Embora o serviço tenha iniciado suas atividades no ano de 1979, o primeiro transplante em fase crônica da LMC foi realizado apenas em fevereiro de 1983.

Os 57 pacientes do presente estudo receberam o transplante, em fase crônica, no período compreendido entre 11/02/83 e 29/11/91.

Os critérios empregados na definição da fase crônica foram aqueles sugeridos pelo Registro Internacional de Transplantes de Medula Óssea (tabela 10).

Todos os pacientes receberam medula óssea de um doador histocompatível nos loci A, B e D. Estabeleceu-se a compatibilidade nos loci A e B por método sorológico e a compatibilidade no locus D foi determinada pela cultura mista de linfócitos.

A avaliação pré-transplante incluiu, além da análise do sangue periférico, estudos de morfologia de medula óssea e, na maioria dos pacientes, da análise citogenética.

Todos os pacientes e doadores foram submetidos à avaliação clínica detalhada, para exclusão de situações mórbidas associadas, que pudessem inviabilizar o transplante. As características clínicas pré-transplante estão resumidas na tabela 11.

Após ser definida a indicação e condições clínicas adequadas, os pacientes e familiares passaram por entrevistas com a equipe multidisciplinar, que compõe o grupo de transplante, para esclarecimentos dos procedimentos a serem realizados, bem como dos riscos e benefícios associados ao TMO. Os pacientes só foram admitidos no serviço de TMO após assinarem, juntamente com responsáveis e testemunhas, um documento padrão, denominado consentimento informado, aprovado pelo conselho de ética médica do hospital.

TABELA 10- DEFINIÇÃO DAS FASES CLÍNICAS PRÉ-TRANSPLANTE

fase	critérios
crônica	ausência de sintomas nenhum critério dos citados abaixo
acelerada	dificuldade no controle da leucometria rápida duplicação da leucometria(< 5 dias) >= 10% de blastos em medula óssea ou sangue periférico >= 20% de blastos+ promielócitos em medula óssea ou sangue periférico >= 20% de basófilos + eosinófilos em sangue periférico anemia ou trombocitopenia refratária ao tratamento trombocitose persistente anormalidades cromossômicas adicionais ao cromossomo Ph1 esplenomegalia progressiva refratária ao tratamento desenvolvimento de cloroma ou mielofibrose
blástica	>=30% de blastos + promielócitos em medula óssea ou sangue periférico

Entre os anos de 1983 e janeiro de 1990, os pacientes foram atendidos em uma unidade improvisada, em regime de isolamento reverso. A partir de janeiro de 1990, os pacientes passaram a permanecer, durante o período de internação, numa nova unidade, dotada de sistema de filtragem de ar de alta eficiência com pressão positiva (HEPA).

Cuidados apropriados de higienização e antissepsia rigorosos, além da coleta periódica de secreções orificiais, seguiram as normas definidas pelo Serviço.

Em todos os pacientes, procedeu-se ao implante de um catéter venoso de acesso central, por dissecação de veia jugular externa ou interna e tunelização do catéter em região peitoral (catéter de Hickman), ou por punção de veia subclávia. Em ambas as vias de acesso, a extremidade interna do catéter foi dirigida para a veia cava superior e átrio direito.

TABELA 11: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PRÉ-TRANSPLANTE

características	
total de pacientes	57
Idade do paciente (anos)	3-51(mediana= 29)
sexo masculino/feminino	36/21
Idade do doador(anos)	06/54(mediana=29)
Relação sexo paciente/doador	
masculino/masculino	19
masculino/feminino	17
feminino/masculino	11
feminino/feminino	10
Compatibilidade ABO paciente/doador	
compatível	40
incompatibilidade menor	05
incompatibilidade maior	12
tempo de duração da doença(meses)	5-90(mediana=20)
cromossomo Ph1	
negativo	01
positivo	50
indeterminado	06
sorologia para CMV	
negativa	06
positiva	28
indeterminada	23
tratamento prévio *	
bussulfan	55
hidroxiuréia	10
interferon	02

* alguns pacientes receberam mais de uma droga no tratamento pré-transplante

Foram empregados dois tipos de regimes de condicionamento. Ambos incluíram imunossupressão com ciclofosfamida (120mg/kg dividida em 2 dias).

Até março de 1988, a mieloablação foi realizada com irradiação corporal total. A partir desta data, o bussulfan em altas doses (16mg/kg em 4 dias) substituiu a irradiação. Os dados referentes aos regimes de condicionamento estão demonstrados na tabela 12.

TABELA 12: REGIMES DE CONDICIONAMENTO EMPREGADOS

regime de condicionamento	número de pacientes(%)
irradiação corporal total+ciclofosfamida	14(36,5)
dose de irradiação de 10 Gy	7
dose de irradiação de 12 Gy	7
bussulfan+ ciclofosfamida	43(63,5)

No período definido como de condicionamento, o tratamento de suporte incluiu, além de medicações antieméticas em altas doses, medidas preventivas contra a cistite hemorrágica associada à ciclofosfamida; estas medidas incluíram, basicamente, a hiper-hidratação e o rigoroso controle do débito urinário no período entre o início até 24 horas após o término do uso do agente alquilante.

Devido ao risco de convulsões (de aproximadamente 10%) associadas a altas doses de bussulfan, os pacientes que receberam o alquilante fizeram uso profilático de hidantoína no período de condicionamento:

Quarenta pacientes receberam medula óssea ABO compatível (70,2%); em cinco casos houve incompatibilidade ABO menor (8,8%) e em 12 houve incompatibilidade maior (21%). Nestes últimos, a titulação anti-A ou anti-B foi realizada na data da internação; plasmafereses foram realizadas nos casos em que os títulos de isoaglutininas foram superiores a 1:64. Após a redução dos títulos, os pacientes receberam transfusão incompatível. Todas as medidas para evitar as complicações associadas à hemoglobinúria foram tomadas e não ocorreu insuficiência renal em decorrência do procedimento. Os pacientes com

incompatibilidade ABO menor, com títulos no soro do doador superiores a 1:64, receberam medula óssea após remoção do plasma por centrifugação.

Na manhã seguinte ao internamento, o doador foi encaminhado ao centro cirúrgico para a coleta de medula óssea. Empregou-se a anestesia peridural, na maioria dos casos, e, após medidas habituais de antisepsia, procedeu-se à aspiração da medula óssea de ambas as cristas ilíacas anteriores e posteriores. Procurou-se evitar contaminação com sangue periférico, aspirando um volume inferior a 5 ml em cada punção da cavidade medular. O volume coletado, correspondendo a cerca de 10 ml/kg de peso do paciente, foi filtrado em malhas de aço e colocado em meio de cultura contendo heparina. O período de infusão da medula óssea no paciente variou de 2 a 4 horas. Em nenhum caso se observou complicações relacionadas à coleta e infusão da medula óssea. O número de células nucleadas infundido variou de 1,48 a $10,5 \times 10^8$ /kg do paciente (mediana=3,24).

Nos anos compreendidos pelo estudo, foram empregados, em diferentes períodos de tempo, quatro regimes de profilaxia da doença do enxerto contra o hospedeiro(tabela 13).

Nos primeiros 7 pacientes empregou-se o metotrexato, na dose de 15 mg/m^2 no dia +1 , 10 mg/m^2 nos dias +3, +6 , +11 e semanalmente até o dia +102.

Nos 7 pacientes que receberam o transplante entre 03/09/86 e 23/10/87 a imunoprofilaxia foi feita com a associação de ciclosporina e metotrexato. A ciclosporina foi empregada na dose de 3 mg/kg/d em infusão intravenosa de 6 horas, desde o dia -1 (dia anterior ao transplante), até que as condições permitiram o uso oral da droga ($12,5 \text{ mg/kg}$ ao dia, em 2 tomadas). Foram

administradas quatro doses de metotrexato (15mg/m² no dia +1 e 10mg/m² nos dias +3, +6 e +11).

Os 17 pacientes, cujos transplantes foram realizados entre 25/03/88 e 10/08/90, receberam a associação de ciclosporina e prednisolona. A ciclosporina foi empregada na dose de 5 mg/kg em infusão de 24 horas, entre os dias -1 e +2, com redução a 3 mg/kg em infusão de 6 horas, entre os dias +3 e +13. A partir do dia +14, até o dia +35, a dose foi aumentada para 3,75mg/kg.. A partir desta data, a droga foi administrada por via oral (dose inicial 15mg/kg). Nos pacientes que não desenvolveram doença do enxerto contra o hospedeiro, reduziu-se a dose em 5% a cada semana, até a suspensão; ao redor do dia +180. A prednisolona foi empregada na dose de 0,5mg/kg ao dia, entre os dias -1 e +13. Entre os dias +14 e +28, a dose foi de 1 mg/kg, sendo reduzida posteriormente em 20% a cada semana até o dia +80, quando foi descontinuada.

TABELA 13: REGIMES DE IMUNOPROFILAXIA EMPREGADOS

período	imunoprofilaxia	pacientes(%)
02/1983 a 8/1986	metotrexato	7(12,2)
9/1986 a 10/87	metotrexato e ciclosporina	7(12,2)
3/1988 a 8/1990	ciclosporina e prednisona	17(29,9)
apos 8/1990	ciclosporina, prednisona e metotrexato	26(45,7)

Os últimos 26 pacientes receberam um regime imunossupressor triplo (ciclosporina, metotrexato e prednisolona). A ciclosporina foi empregada de maneira igual ao regime anterior. O metotrexato foi empregado em quatro doses(15mg/m² no dia +1 e 10mg/m² nos dias +3, +6 e +11). Como tentativa de reduzir os efeitos colaterais do emprego precoce do corticóide, a prednisolona passou a ser usada a partir do dia +14, na dose de 1mg/kg/d , até o dia +28,

sendo, então, reduzida semanalmente em 20%, até o dia +80, quando foi suspensa.

A dose diária de ciclosporina, em todos os protocolos, foi adequada ao seu nível sérico e à função renal do paciente. Na elevação da creatinina sérica a valores entre 1,5 até 1,8mg/dl, a dose era reduzida à metade. Nas elevações superiores a 2mg/dl, ela era temporariamente suspensa.

A prevenção de infecções se fez com medidas higiênicas rigorosas, com o emprego de dieta cozida e de antimicrobianos. Nos últimos cinco anos, todos os pacientes receberam norfloxacin, nistatina e aciclovir, como medicações profiláticas para bactérias, fungos e herpesvirus. A profilaxia da pneumonia por *Pneumocystis carinii* foi feita com sulfametoxazol-trimetropin, na dose de 400/160 mg duas vezes ao dia, dois dias da semana, entre os dias +50 e +150.

O manejo de condições febris, no período de neutropenia que sucedeu ao condicionamento, variou nestes anos. Inicialmente foram empregadas carbenicilina, amicacina e cefalosporinas de primeira geração. Posteriormente a cefalosporina foi substituída por cefalosporinas de segunda geração. Quando as cefalosporinas de terceira geração e o imipenem tornaram-se disponíveis, o esquema antimicrobiano passou a ser iniciado com uma droga isolada, adicionando-se um antibiótico com ação contra gram positivos (vancomicina), na persistência de febre por mais de 24 horas ou na presença de infecção documentada por bactérias gram positivas. Em todos os períodos descritos, a adição de anfotericina B ao esquema antibiótico sempre foi realizada nos casos em que a febre persistia por mais de 72 horas após cobertura antibacteriana de amplo espectro, ou quando se detectou infecção fúngica.

A identificação e estadiamento da DECHa baseou-se em critérios previamente descritos¹¹⁰. Sempre se procedeu a exames de biópsia para comprovação da doença nos órgãos envolvidos. Nos casos considerados

moderados ou severos (graus II a IV), foi empregado corticóide, em doses equivalentes a 2-10 mg/kg de prednisona ao dia, até controle da complicação, quando a droga passou a ser reduzida cada 3 ou 4 dia. Em um caso foi acrescentado ao regime imunossupressor talidomida e em outro, anticorpo monoclonal OKT3, devido à refratariedade ao esteróide.

Também o diagnóstico e estadiamento do DECHc foram baseados em critérios estabelecidos. A prednisona foi empregada no tratamento de todos os casos. Alguns pacientes fizeram uso de azatioprina e, nos últimos seis anos, empregou-se a combinação de ciclosporina e prednisona nos casos considerados extensos e de risco (com plaquetometria inferior a 100000/ul). Mais recentemente alguns pacientes fizeram uso de talidomida, associada ou não às drogas mencionadas.

Após a alta, até completar 100 dias do transplante, manteve-se o acompanhamento ambulatorial periódico. Na ausência de complicações significativas, após esse período, os pacientes foram orientados a procurar o serviço médico de referência, retornando para avaliações periódicas.

As avaliações da função medular e do grau de quimerismo foram realizadas periodicamente, através de biópsia e aspirado de medula óssea e estudo citogenético do material aspirado. Também nos pacientes que receberam medula ABO incompatível, a tipagem sanguínea auxiliou na definição de pega e funcionamento do enxerto.

3.1. Análise estatística

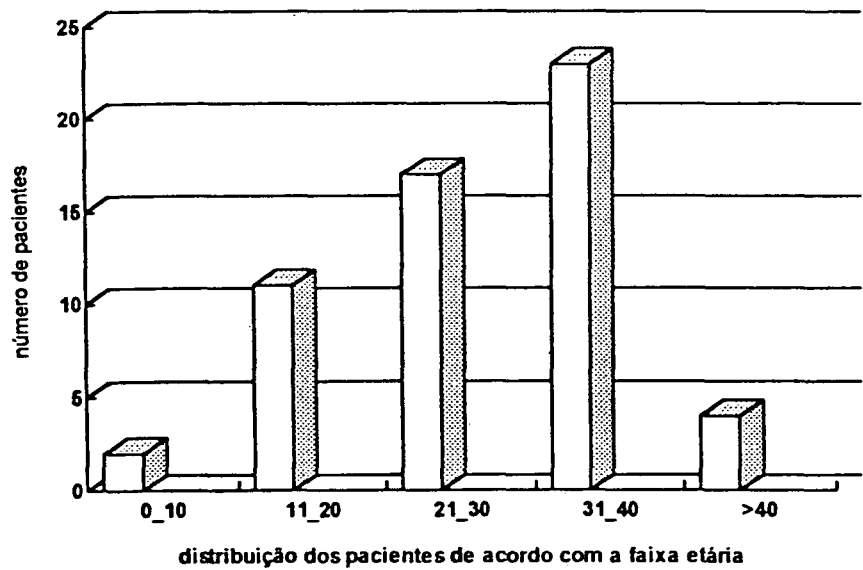
O estudo estatístico foi dirigido à pesquisa dos fatores que influenciaram a sobrevida e a ocorrência de DECH aguda e crônica. A análise de sobrevida foi realizada pelo método de Kaplan e Meyer, sendo a diferença entre curvas calculada pelo teste de Mantel-Haenzel(*log-rank test*)¹²⁹. A análise de variáveis na influência da DECH foi realizada pelos métodos do qui-quadrado e de Fisher, quando o número de amostras era pequeno. O nível de significância considerado foi de 5% ($p=0,05$).

4. RESULTADOS

4.1. Características clínicas

Foram submetidos ao transplante 57 pacientes, 36 do sexo masculino e 21 do sexo feminino. A idade variou entre três e 51 anos, sendo a mediana de 29 anos. A maioria dos pacientes foi submetida ao transplante entre 20 e 40 anos de idade (40 pacientes, ou 70% do grupo). A figura 8 ilustra a distribuição etária dos pacientes.

FIGURA 8: DISTRIBUIÇÃO ETÁRIA DOS PACIENTES SUBMETIDOS AO TMO



A presença do cromossomo Philadelphia foi confirmada, antes do transplante, em 50 pacientes(88%). Em nenhum paciente foram observadas outras anormalidades citogenéticas.

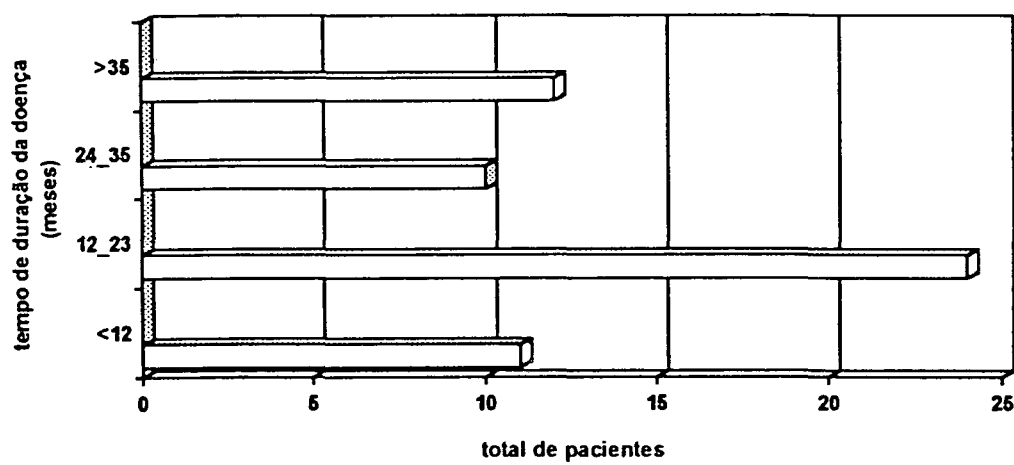
Em seis pacientes (10%), dificuldades técnicas relacionadas ao procedimento nos primeiros anos de atividade do serviço impediram a realização do estudo citogenético.

Em uma única paciente o estudo citogenético foi negativo (não se detectou o cromossomo Ph1). Esta paciente apresentava características clínicas típicas de leucemia mielóide crônica, e seu diagnóstico havia sido feito 39 meses antes do transplante.

A ausência de informações detalhadas sobre condições de diagnóstico, em muitos casos, não permitiu a estratificação dos pacientes em grupos prognósticos e sua posterior comparação com o resultado do transplante.

O tempo decorrido entre o diagnóstico e o transplante variou entre 5 e 90 meses (mediana de 20 meses, figura 9).

FIGURA 9- TEMPO DECORRIDO ENTRE O DIAGNÓSTICO E O TRANSPLANTE



As complicações precoces relacionadas ao regime de condicionamento foram, basicamente, náuseas e vômitos. A ocorrência de mucosite foi freqüente, atingindo maior gravidade (graus III a IV) nos pacientes que receberam metotrexato na imunoprofilaxia. Alguns pacientes desenvolveram cistite hemorrágica precoce e de curta duração, provavelmente relacionada à ciclofosfamida.

Raros pacientes apresentaram convulsões, provavelmente relacionadas ao bussulfan: Em nenhum caso, as complicações implicaram na suspensão da quimioterapia ou radioterapia.

A pega do enxerto foi documentada em todos os pacientes. Em apenas um caso a pega foi tardia: 38 dias após o transplante. Embora o paciente tenha recebido uma segunda infusão de medula óssea, obtida do mesmo doador, é provável que esse procedimento não o tenha beneficiado, pois o aumento da leucometria ocorreu logo após esta segunda infusão.

4.2. Análise de sobrevida

A representação gráfica da sobrevida dos 57 pacientes pode ser observada na figura 10. Destes, 28 (49%) encontravam-se vivos em 06.04.92, data em que os resultados foram analisados.

A sobrevida variou entre 11 e 2949 dias (mediana= 194 dias).

A tabela 14 enumera as variáveis estudadas em relação à influência na sobrevida. Os fatores que influenciaram a sobrevida foram o tempo de duração da doença pré-transplante, o regime de imunoprofilaxia , a ocorrência e severidade da DECH-a e a severidade da DECH-c. Houve uma tendência da incompatibilidade ABO influenciar na sobrevida.

TABELA.14- VARIÁVEIS ESTUDADAS NA ANÁLISE DE SOBREVIDA PÓS-TRANSPLANTE	
	idade do paciente
	idade do doador
	tempo de duração da doença
	sexo do paciente
	relação de sexo entre paciente e doador
	compatibilidade ABO entre paciente e doador
	regime de condicionamento
	regimes de imunoprofilaxia
	ocorrência e severidade da DECHa
	ocorrência e severidade da DECHc

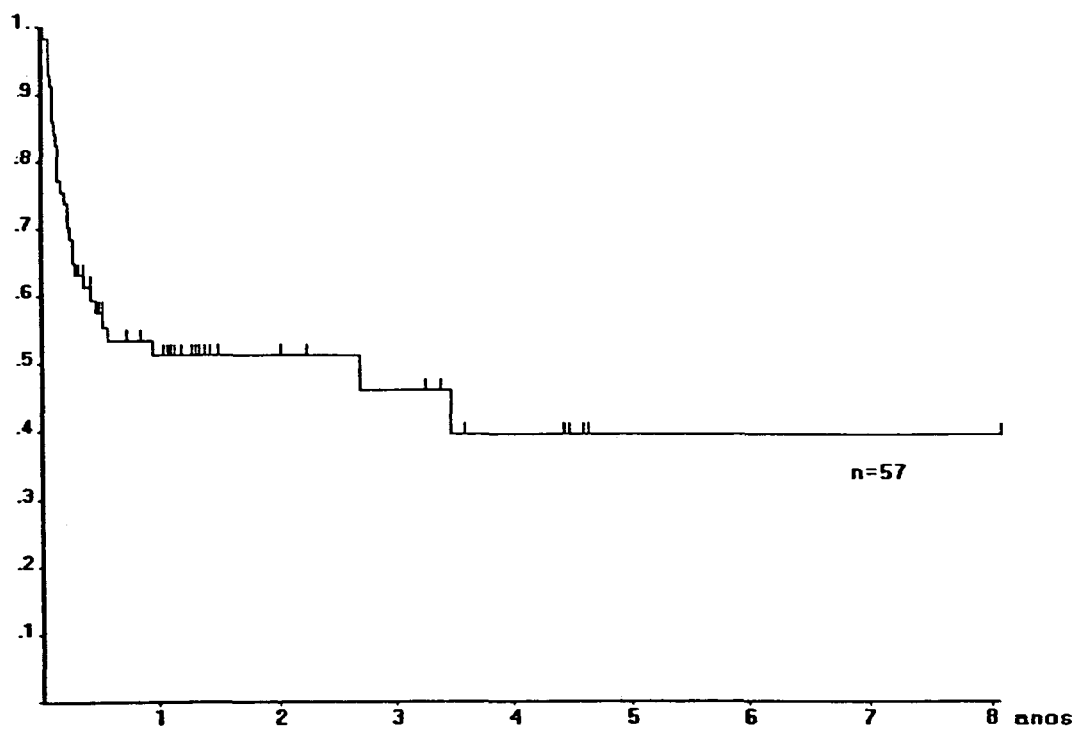


FIGURA 10- ESTIMATIVA DE SOBREVIDA GLOBAL.
MÉTODO DE KAPLAN-MEIER

4.2.1. Análise de sobrevida relacionada ao tempo de duração da doença

Vários pontos de corte foram feitos para o estudo da influência do tempo de duração da doença na sobrevida. Observou-se que a sobrevida dos pacientes submetidos ao transplante com menos de 24 meses de diagnóstico (35 pacientes) foi significativamente maior que a de pacientes com mais de 2 anos de diagnóstico ($p=0,018$, figura 11, tabela 15).

A comparação das características dos grupos de pacientes com menos ou mais de 24 meses de diagnóstico gerou grupos com pequeno número de amostras, não tendo sido observado diferenças nos grupos.

Embora não tenha sido significativo, observou-se que a incidência de DECHa II a IV foi maior em pacientes com mais de 24 meses de diagnóstico e que fizeram imunoprevenção com três drogas (3 de 8, 38%) do que em pacientes com menos de 24 meses e que usaram as três drogas (3 de 18, 17%).

4.2.2. Análise de sobrevida relacionada ao regime de imunoprevenção

Inicialmente, cada regime de imunoprevenção foi comparado com a associação dos outros. O emprego isolado de metotrexato influenciou, de maneira negativa, a sobrevida ($p=0,013$).

A sobrevida dos pacientes tratados com ciclosporina e prednisona também foi inferior à de pacientes que usaram outras combinações terapêuticas ($p=0,076$).

A melhor sobrevida foi observada no grupo de pacientes tratados com ciclosporina, prednisona e metotrexato ($p=0,01$).

Observou-se ainda uma tendência de melhor sobrevida no grupo de pacientes tratados com a combinação de metotrexato e ciclosporina ($p=0,48$).

A comparação simultânea dos quatro grupos de imunoprevenção, embora tenha resultado num pequeno número de casos em cada grupo, demonstrou a

importância do regime de imunoprofilaxia na sobrevida. Novamente foi observada a pior evolução dos pacientes submetidos à profilaxia com metotrexato isolado ou com a associação de ciclosporina e prednisona($p=0,0072$ - figura 12, tabela 15).

4.2.3. Análise de sobrevida em relação à DECHa

Apenas os pacientes que sobreviveram mais de 20 dias após o transplante foram considerados na análise da influência da DECH-a na sobrevida. Esse critério excluiu apenas um paciente (que morreu 11 dias após o transplante, por septicemia).

Os pacientes foram inicialmente separados em dois grupos, de acordo com a ocorrência ou não da DECHa (tabela 15). A comparação destes grupos mostrou que a DECHa afetou, de maneira negativa, a sobrevida dos pacientes ($p=0,025$, figura 13).

A comparação da sobrevida dos pacientes estratificados de acordo com a gravidade da DECH-a (ausência ou grau I contra graus II a IV, tabela 15) atingiu maior significância, indicando que a sobrevida está inversamente relacionada à gravidade da complicação ($p=0,0011$, figura 14).

As causas de morte relacionadas à DECH-a serão discutidas posteriormente.

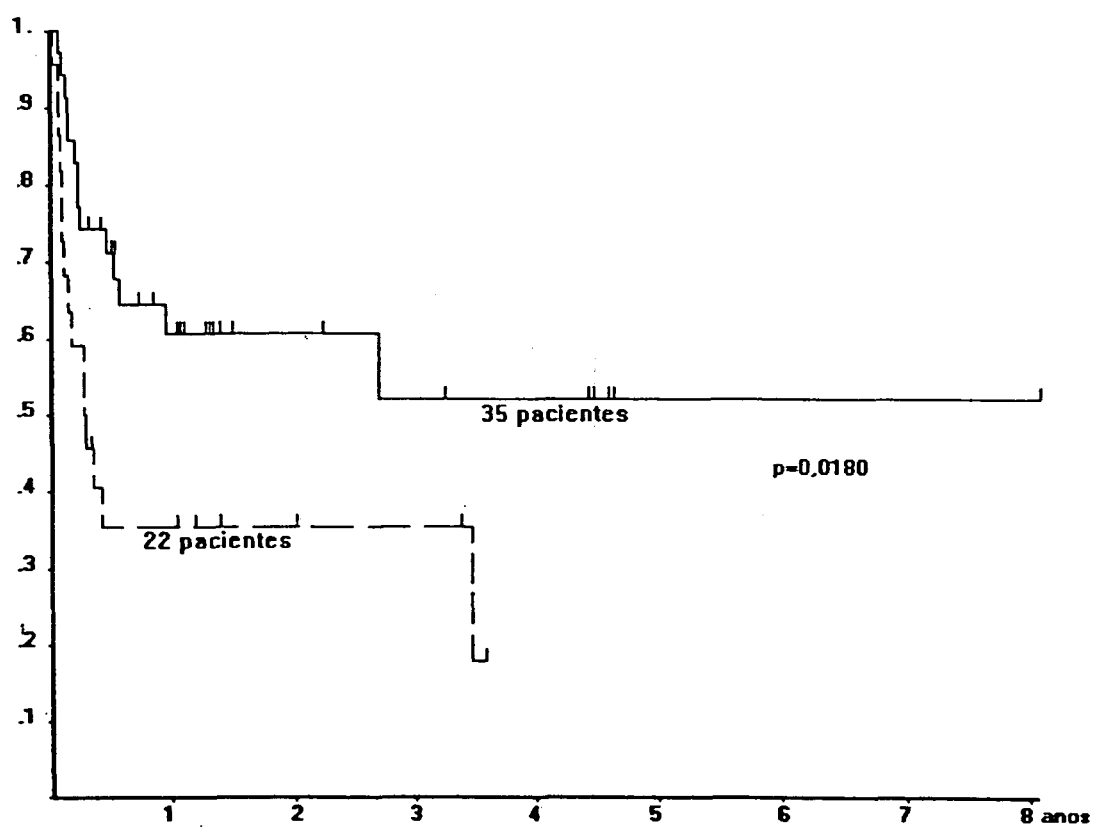


FIGURA 11- ESTIMATIVA DE SOBREVIDA EM RELAÇÃO AO TEMPO DE DURAÇÃO DA DOENÇA. MÉTODO DE KAPLAN-MEIER.

— MENOR QUE 24 MESES

- - - - MAIOR QUE 24 MESES

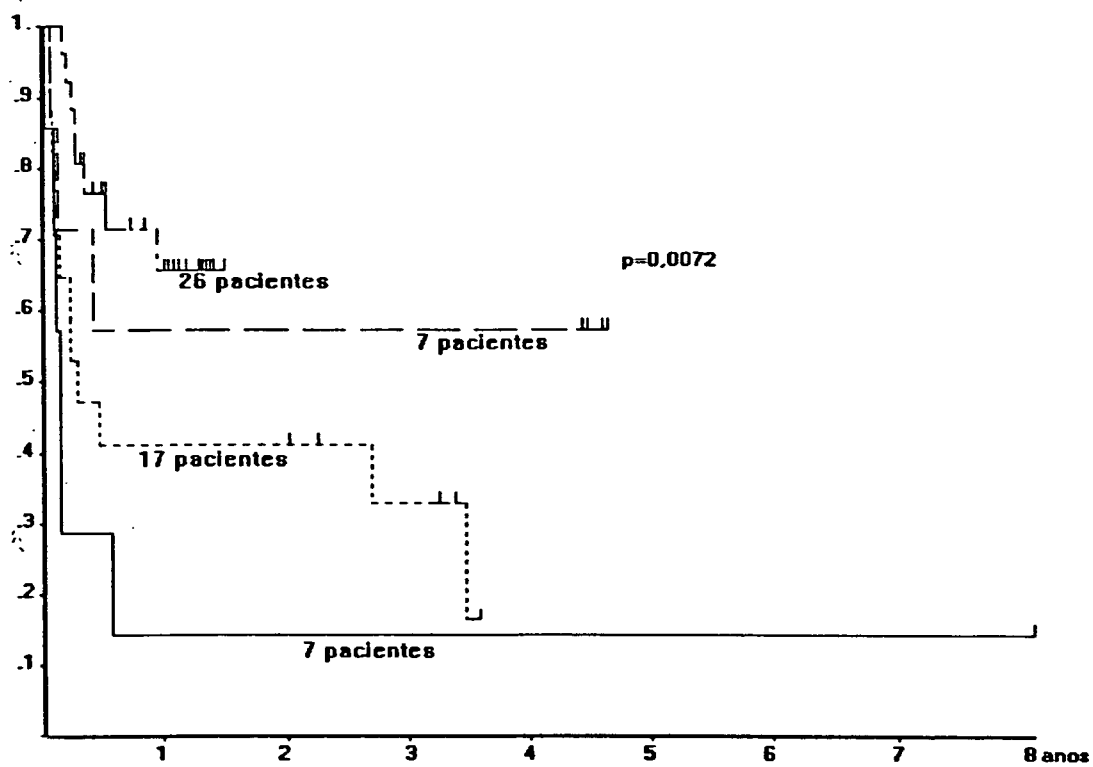


FIGURA 12 ESTIMATIVA DE SOBREVIDA EM RELAÇÃO AO REGIME DE IMUNOPROFILAXIA DA DECH. MÉTODO DE KAPLAN-MEIER.

- METOTREXATO
- ——— METOTREXATO E CICLOSPORINA
- CICLOSPORINA E PREDNISONA
- . - . - . METOTREXATO, CICLOSPORINA E PREDNISONA

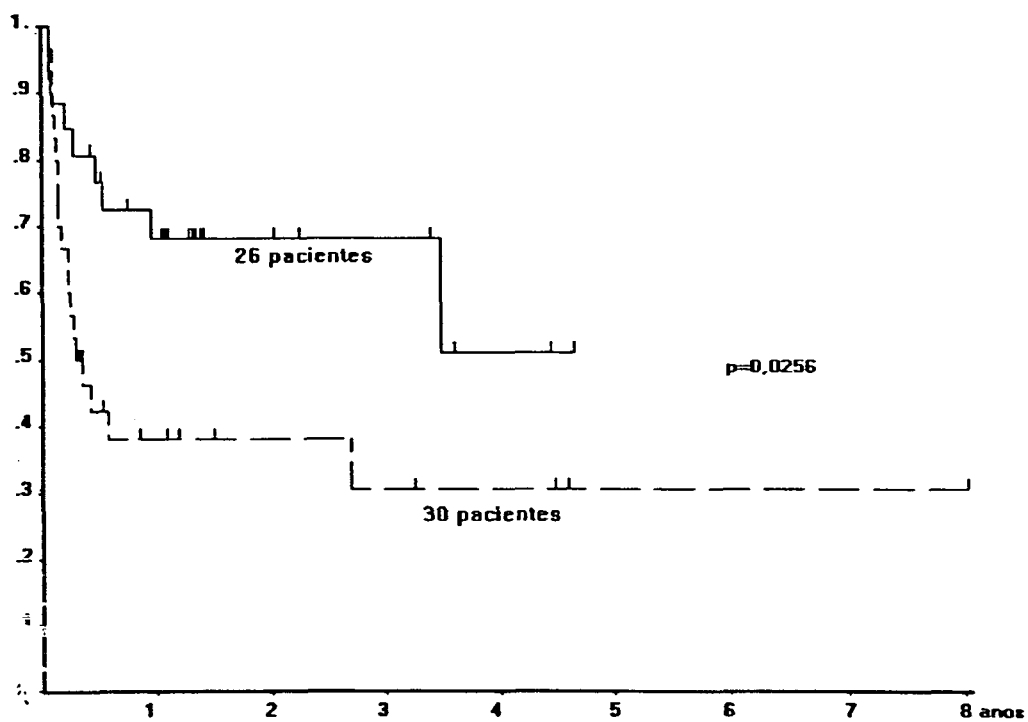
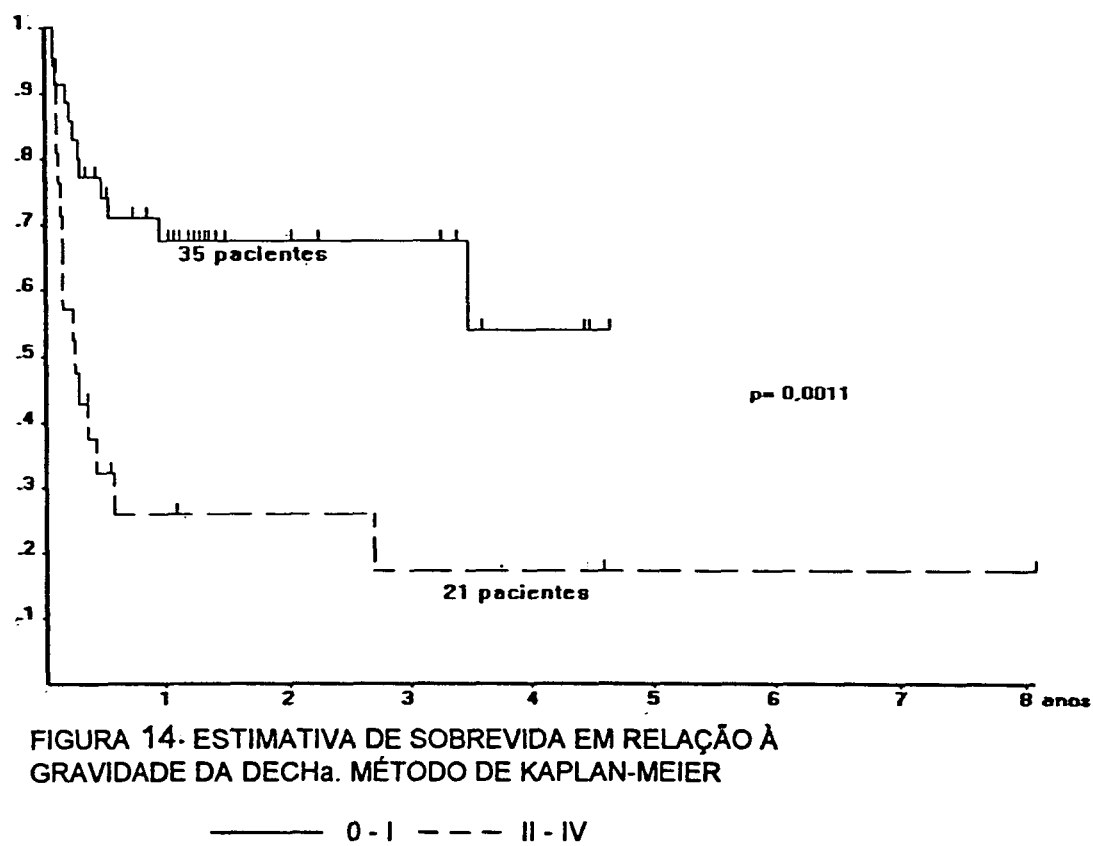


FIGURA 13 ESTIMATIVA DE SOBREVIDA EM RELAÇÃO À OCORRÊNCIA DA DECHa. MÉTODO DE KAPLAN-MEIER

— NÃO - - - - SIM



4.2.4. Análise de sobrevida em relação à DECHc

Dos 57 pacientes que se submeteram ao transplante, 40 sobreviveram mais de 90 dias após o transplante. A análise da sobrevida em relação à DECHc foi realizada com estes 40 pacientes.

Os pacientes foram separados em 2 grupos: um em que não ocorreu DECH-c(16 pacientes, 40%) e outro de pacientes com a complicação (24 pacientes, 60%). Não se demonstrou que a DECHc tenha influenciado na sobrevida(p= 0,5).

A separação dos pacientes em dois grupos, sendo um formado por pacientes que desenvolveram as formas extensa ou "de risco", demonstrou a influência negativa do comprometimento mais severo da complicação na sobrevida (p=0,03, figura 15, tabela 15).

TABELA 15- VARIÁVEIS QUE INFLUENCIARAM A SOBREVIDA PÓS-TRANSPLANTE				
variável	grupos	pacientes	vivos(%)	nível de significância*
duração da doença (meses)	< 24 meses	35	21(60)	0,018
	> 24 meses	22	07(32)	
regime de imunoprofilaxia	mtx	07	01(14)	0,0072
	csa e mtx	07	04(57)	
	csa e pred	17	05(29)	
	mtx,csa e pred	26	18(69)	
DECHa	0-I	35	23(66)	0,0011
	II- IV	21	05(24)	
DECHc	0- limitado	23	20(87)	0,03
	extenso-risco	17	08(47)	

* Mantel-Haenzel
mtx= metotrexato , csa=ciclosporina , pred=metilprednisolona

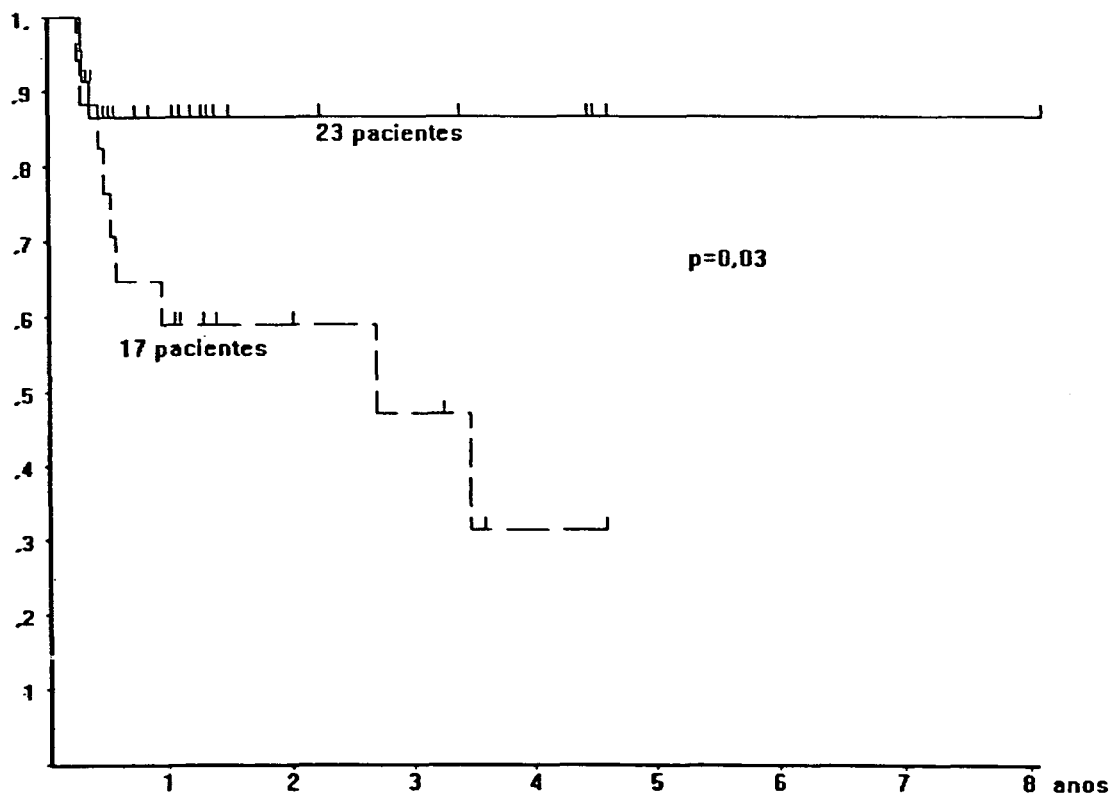


FIGURA 15 - ESTIMATIVA DE SOBREVIDA EM RELAÇÃO À GRAVIDADE DA DECHc. MÉTODO DE KAPLAN-MEIER

—— 0 - LEVE - - - - - EXTENSO - DE RISCO

4.2.5. Análise da influência de outros fatores na sobrevida pós-transplante

Inúmeras variáveis foram testadas em relação à sobrevida (tabela 16). Não houve diferença na sobrevida em relação ao sexo, ao regime de condicionamento, à exposição prévia ao CMV e em relação à diferença de sexo entre paciente e doador. A idade do paciente, testada em vários pontos de corte, não demonstrou influenciar de maneira significativa a sobrevida.

TABELA 16- VARIÁVEIS QUE NÃO INFLUENCIARAM A SOBREVIDA PÓS-TRANSPLANTE

variável	grupos	total	vivos(%)
idade(anos)	-15	06	03 (50)
	+15	51	25 (49)
	- 20	12	06 (50)
	+20	45	22 (49)
	-25	22	11 (50)
	+25	35	17 (48)
	-30	29	15 (52)
	+30	28	13 (46)
	-35	37	20 (54)
	+35	20	08 (40)
sexo paciente	masculino	36	17 (42)
	feminino	21	11 (52)
sexo paciente x doador	masc x masc	19	10 (53)
	masc x fem	17	07 (41)
	fem x masc	11	06 (54)
	femx fem	10	05 (50)
sorologia para CMV	negativa	06	04 (67)
	positiva	28	15 (54)
	negativa	06	04 (67)
	positiva	28	15 (54)
	indeterminada	23	
condicionamento	ICT	14	05 (36)
	bussulfan	43	23 (58)
compatibilidade ABO	compativel	40	19 (48)
	incompat menor	05	01 (20)
	incompat maior	12	08 (67)

ICT= irradiação corporal total+ ciclofosfamida// bussulfan= bussulfan + ciclofosfamida

*Mantel-Haenzel

Uma variável em que se demonstrou uma tendência de influenciar a sobrevida foi a compatibilidade ABO, verificando-se que a tendência favoreceu o grupo de pacientes que apresentava incompatibilidade ABO maior ($p=0,08$).

4.3. Principais complicações pós-transplante

4.3.1. Doença do Enxerto contra o Hospedeiro Aguda(DECHa)

Na análise dos fatores de risco associados à DECH aguda, foram considerados apenas os pacientes que sobreviveram mais de 20 dias e que mantiveram função medular adequada após o transplante. Um paciente, que sobreviveu 11 dias após o transplante, foi eliminado da análise.

Diagnosticou-se a DECHa em 30 dos 56 pacientes avaliáveis (54%), sendo considerada moderada ou grave (graus II a IV) em 21 casos (38%).

O diagnóstico da complicação, nos casos definidos como moderados e graves, foi feito entre 11 e 55 dias após o transplante (mediana= 25 dias).

A incidência das formas mais graves da DECHa foi significativamente maior nos pacientes que receberam o condicionamento com irradiação corporal total ($p=0,0025$).

Também nos pacientes que receberam imunoprofilaxia apenas com metotrexato a incidência da complicação foi maior que nos outros grupos de imunoprofilaxia($p=0,001$).

Observou-se uma tendência de menor risco da DECHa nos pacientes que receberam a combinação das três drogas na imunoprofilaxia($p=0,07$).

As variáveis estudadas para determinação de risco para a DECHa estão listadas na tabela 17.

TABELA 17- VARIÁVEIS ANALISADAS EM RELAÇÃO AO RISCO DE DECHa

variável	DECH 0-I	DECH II-IV	valor de p
idade do paciente(anos) faixa, mediana	5-51(30)	3-45(29)	ns
idade do doador(anos) faixa(mediana)	9-54(29)	6-47(28)	ns
duração da doença(meses) faixa(mediana)	8-75(20)	5-90(22)	ns
sexo paciente x doador masculino x masculino masculino x feminino feminino x masculino feminino x feminino	10 11 07 07	08 06 04 03	ns
regime de condicionamento irradiação corporal total + cfa bussulfan+cfa	04 31	09 12	0,0025
regime de imunoprevenção metotrexato metotrexato e ciclosporina ciclosporina e prednisona ciclosporina, prednisona e metotrexato metotrexato isolado outros regimes(com ciclosporina)	0 04 11 20 0 20	06 03 06 06 06 15	ns 0,01
número de células infundidas x10 ⁸ /kg variação mediana	1,48-10,5 (3,3)	2,08-10 (3,8)	ns

ns= não significativo

4.3.2. Doença do Enxerto contra o Hospedeiro Crônica(DECHc)

No estudo sobre as implicações da ocorrência DECHc na sobrevida e os fatores de risco a ela associados, foram considerados apenas os pacientes que sobreviveram mais de 90 dias e apresentavam função medular adequada neste período. Dos 57 pacientes , 40 sobreviveram mais de 90 dias (70,2%).

A DECHc foi diagnosticada em 24 dos 40 pacientes(60%). Em sete, foi considerada limitada, em 13, foi definida como extensa e quatro apresentaram a DECH-c de risco (associada a trombocitopenia).

O diagnóstico foi feito 90 a 361 dias após o transplante (mediana=161 dias).

Não se demonstrou que a DECHa tenha influenciado a incidência da DECHc. Dos 24 pacientes que desenvolveram a forma crônica da complicação, 10 tiveram anteriormente o diagnóstico de DECHa (41,6%, $p > 0,5$). As variáveis estudadas para o risco de desenvolvimento de DECH-c estão listadas na tabela 18. Nenhuma se correlacionou com maior ou menor risco da complicação.

TABELA 18- VARIÁVEIS ANALISADAS EM RELAÇÃO AO RISCO DE DECHc

característica	DECHc =não	DECHc =sim
idade do paciente em anos		
min/max(mediana)	03-45 (30,5)	16-51 (30,5)
idade do doador em anos		
minima/máxima(mediana)	06-48 (27,5)	17-54 (30,5)
tempo de duração da doença(meses)		
mínimo/máximo(mediana)	08-54 (17,5)	08-90 (21)
relação de sexo paciente e doador		
masculino/masculino	06	08
masculino/feminino	03	10
feminino/masculino	05	02
feminino/feminino	02	04
regime de condicionamento		
irradiação e cfa	02	05
bussulfan e cfa	14	19
regime de imunoprofilaxia		
mtx	01	01
mtx+ csa	01	04
csa+ pred	02	07
csa+ pred + mtx	12	12
número de células infundidas/kg		
mínimo/máximo(mediana)	1,8-10,5(3,09)	1,48-5,4 (3,09)
DECHa prévio		
0 - I	12	17
II - IV	04	07

4.3.3. Recidiva

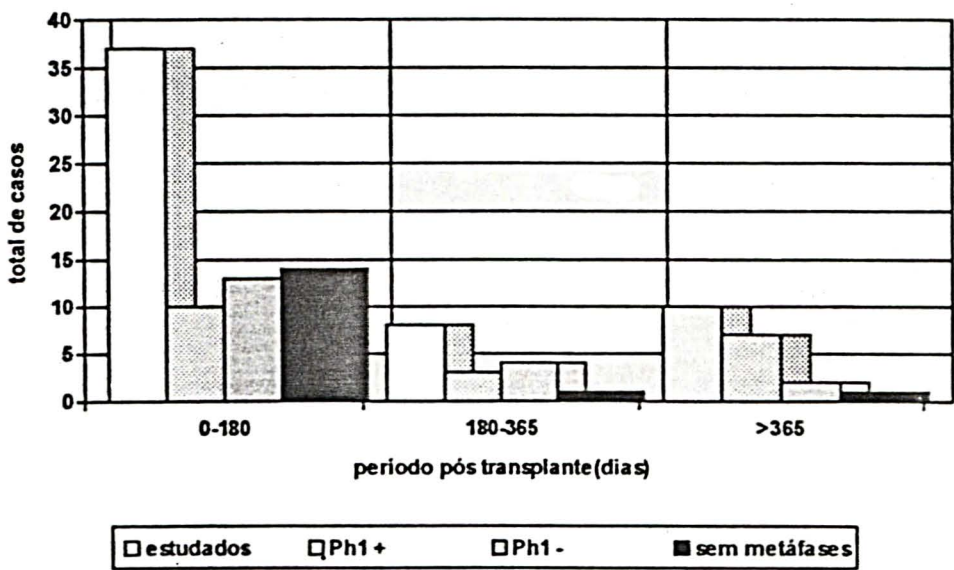
Nenhum dos pacientes apresentou recidiva hematológica da doença. A heterogeneidade verificada nas datas em que se realizaram estudos citogenéticos, torna difícil uma análise mais detalhada da recidiva citogenética.

Em 14 pacientes (24,5%) , praticamente os primeiros a submeterem-se ao transplante, não se coletou material para estudo citogenético pós-transplante.

Em 13 pacientes (22,8%) não se conseguiu obter metáfases para análise. A sobrevida da maioria destes pacientes foi curta e o material para o estudo citogenético foi coletado ao redor do 14º dia pós-transplante.

A pesquisa do cromossomo Ph1 e do grau de quimerismo pós-transplante foi possível em 30 pacientes (52,6%). A figura 16 mostra o percentual de casos em que se detectou o cromossomo Ph1 em três diferentes períodos de tempo pós-transplante (0 a seis meses, seis meses a 1 ano e após 1 ano).

FIGURA 16: ESTUDOS CITOGENÉTICOS EFETUADOS PÓS-TRANSPLANTE



Em alguns pacientes foram coletados várias amostras de medula óssea para análise citogenética. Em três ocasiões não se detectou a presença do cromossomo Ph1 (pacientes 1, 3 e 8). Em um dos casos (paciente 1), o cromossomo Ph1 tornou-se indetectável no dia +1229, após 2 exames positivos (dias + 485 e +810).

4.3.4. Pneumonite intersticial

A pneumonite intersticial foi diagnosticada em 9 casos (16%), sendo causada pelo citomegalovirus (7 pacientes), pelo vírus sincicial respiratório (um caso) e, em um paciente, foi considerada idiopática. Todos os casos ocorreram entre 39 a 70 dias após o transplante (mediana=57 dias). A mortalidade foi elevada (6 pacientes, 66,7%). A tabela 19 mostra os dados relacionados à pneumonite intersticial.

Um aspecto significativo foi a ocorrência de DECHa nos pacientes que desenvolveram pneumonite por CMV. Dos 7 pacientes, 4 (57%) apresentavam DECHa concomitante e três morreram por insuficiência respiratória (tabela 20).

Três dos pacientes com pneumonite por CMV sobreviveram. Nenhum apresentava DECH na época do diagnóstico da pneumonite. Nenhum recebeu tratamento com DHPG ou imunoglobulina e dois estão vivos, 1187 e 1313 dias após o transplante.

TABELA 19- CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES QUE DESENVOLVERAM PNEUMÔNITE INTERSTICIAL PÓS-TRANSPLANTE

características	idiopática	RSV	CMV
total de pacientes	01	01	07
idade em anos(mediana)	35	37	21-41(32)
sorologia para CMV prévia ao transplante			
negativa	0	0	02
positiva	0	1	01
indeterminada	1	0	04
regime de condicionamento			
irradiação + ciclofosfamida	1	0	02
bussulfan + ciclofosfamida	0	1	05
DECH aguda			
não	0	0	03
sim	1	1	04
morte			
não	0	0	03
sim	01	01	04

CMV= citomegalovirus, RSV= vírus sincicial respiratório

4.4. Causas de Morte pós-Transplante

Na data da análise do presente material, 28 dos 57 pacientes (49%) estavam vivos, entre 122 e 2949 dias pós-transplante (mediana=479 dias).

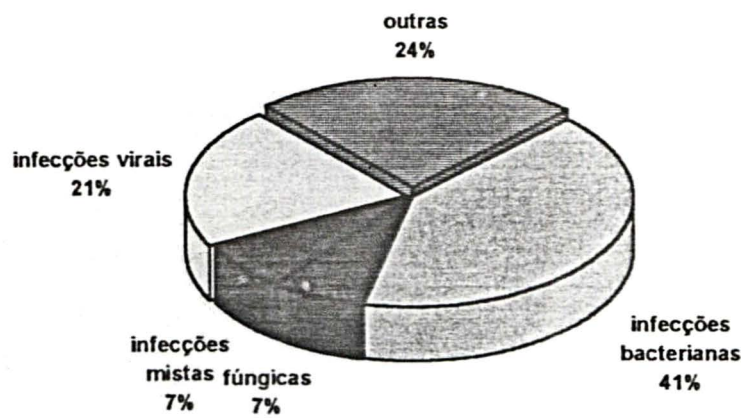
Das 29 mortes, 19 (65,5%) ocorreram nos primeiros 100 dias, cinco entre 100 e 180 dias e apenas cinco após este período.

Infecções bacterianas e fúngicas foram a principal causa de morte; ocorreram em 16 pacientes (55%, figura 17), independente do período pós-transplante (figura 18).

Entre as infecções fatais (excluindo-se as virais), em seis foram identificados os agentes causais(tabela 20). Septicemia foi a causa de morte em sete pacientes, em dois a causa de morte foi fungemia e, em outros dois,

bacteremia e fungemia associadas. Três pacientes morreram com pneumonia, um com meningite aguda e um último com tuberculose pulmonar.

FIGURA 17- CAUSAS DE MORTE APÓS O TRANSPLANTE

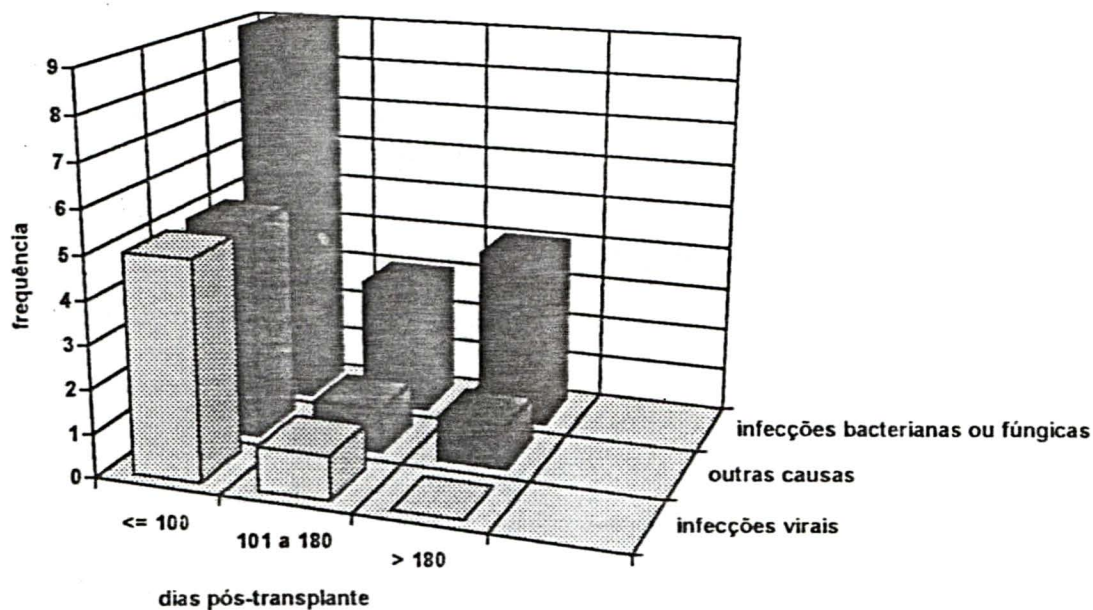


A pneumonite intersticial foi responsável por 6 das 29 mortes (21%); quatro foram causadas por CMV, uma por RSV e outra foi classificada como idiopática.

TABELA 20- INFECÇÕES FATAIS COM AGENTE INFECCIOSO IDENTIFICADO

Pseudomonas aeruginosa
Escherichia coli+ Hafnia alveii
Pseudomonas maltophilia + aspergillus sp
Aspergillus sp
Mycobacterium tuberculosis
Candida sp

FIGURA 18- CAUSAS DE MORTE, POR PERÍODOS, PÓS-TRANSPLANTE



Outras causas de morte foram: infarto agudo do miocárdio (um paciente), DVOH (um caso), hipertemia maligna (um paciente), pancreatite aguda associada à lactacidemia (dois casos) e um paciente morreu com hemorragia digestiva aguda maciça.

É importante ressaltar que em 20 dos 29 pacientes (69%) a DECH estava em atividade na data da morte; em 13 , a causa da morte foram infecções bacterianas ou fúngicas. A tabela 21 mostra as causas de morte nesses pacientes.

TABELA 21 CAUSAS DE MORTE EM PACIENTES COM DECH EM ATIVIDADE

Causa de morte	DECHa (pacientes)	DECHc(pacientes)
Infecções bacterianas		
septicemia	03	03
pneumonia	01	02
meningite aguda	-	01
tuberculose	-	01
Infecções fúngicas		
fungemia	01	01
Septicemia + fungemia	01	-
Pneumonite intersticial		
CMV	03	-
idiopática	01	-
Pancreatite aguda	01	-
Infarto agudo do miocárdio		01

A tabela 22 correlaciona as causas de morte com os regimes de condicionamento. Dos 14 pacientes condicionados com irradiação corporal total e ciclofosfamida, 9 morreram (64%). Entre os 43 pacientes condicionados com bussulfan e ciclofosfamida, 20 morreram(46%).

Tabela 22: Causas de morte em relação aos regimes de condicionamento

Causas de morte	irradiação	bussulfan
mortos/total(%)	09/14(64,3)	20/43(46,5)
Infecções bacterianas e fúngicas	05	11
Pneumonite por CMV	02	02
Pneumonite idiopática	01	-
Pneumonite por RSV	-	01
Pancreatite aguda	-	02
Herpes simples disseminado	-	01
VOD	01	-
hipertermia maligna	-	01
hemorragia digestiva alta	-	01
infarto agudo do miocárdio		01

A tabela 23 relaciona as mortes em relação aos diferentes regimes de imunoprofilaxia do DECH empregado.

Tabela 23: Causas de morte de acordo com o regime de imunoprofilaxia				
regime	metotrexato	metotrexato e ciclosporina	ciclosporina e prednisona	ciclosporina, metotrexato e prednisona
número de pacientes	07	07	17	26
número de mortes (%)	06(85,7)	03(42,8)	12(70,6)	08(30,8)
infecções bacterianas e fúngicas	04	01	07	04
pneumonite por CMV	01	01	01	01
pneumonite idiopática	01	-	-	-
pneumonite por RSV	-	-	-	01
pancreatite aguda	-	-	02	-
HSV disseminado	-	-	-	01
VOD	-	01	-	-
hipertermia maligna	-	-	-	01
hemorragia digestiva	-	-	01	-
Infarto agudo do miocárdio	-	-	01	-

5. DISCUSSÃO

O transplante de medula óssea é atualmente a única forma de tratamento capaz de prolongar a vida e curar pacientes com LMC. Apesar das informações iniciais animadoras, ainda faltam estudos prospectivos que demonstrem a capacidade de o interferon prolongar a vida¹³⁰.

Apesar do potencial curativo, a morbidade e mortalidade elevadas limitam a indicação do TMO. Complicações como a doença do enxerto contra o hospedeiro, a pneumonite intersticial e a recidiva da leucemia, são as responsáveis pela maioria das mortes.

Os principais fatores que limitam a indicação do transplante são a necessidade de um doador HLA-compatível e a idade do paciente.

No período compreendido entre 11.02.1983 e 29.11.1991, um total de 57 pacientes portadores de leucemia mielóide crônica em fase crônica submeteram-se ao TMO no Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. A análise deste grupo de pacientes demonstra que é possível, em nosso meio, proporcionar aos pacientes todas as modalidades terapêuticas disponíveis em centros médicos avançados de outros países.

Os resultados obtidos em nosso estudo assemelham-se aos descritos por outros grupos institucionais (tabela 24).

Em 06/04/1992, data em que os dados foram analisados, 28 dos 57 pacientes estavam vivos(49%), sem evidência de doença. A probabilidade de sobrevida, estimada pelo método de Kaplan e Meier, foi de 39% aos 60 meses.

TABELA 24: RESULTADOS DE TMO EM FASE CRÔNICA DA LMC

autor	pacientes(n)	idade anos(variação)	tempo de duração da doença	DECHa %	DECHc %	Recidiva hemato lógica%	sobrevida(%)
Apperley e cols #	106	29(4-47)	20(1-142)	55,6	45,3	2	62
Thomas e cols ##	67	29(21-51)	?	46,2	52,6	9	49
Goldman e cols ###	52	27(11-47)	22(5-103)	80	64	7	72
Wagner e cols &	37	24(5-29)	7(3-48)	29,7	46	6	65
Wagner e cols &&	16	34(31-44)	13(4-104)	56,2	60	1	33
Bings e cols &&&	62	35(18-58)	9,5(2-113)	32	67	7	58
grupo de Curitiba	57	29(3-51)	20(5-90)	37,5	60	0	49

106/208 pacientes submetidos à depleção de células T¹⁰⁰
67/198 pacientes em fase crônica⁸⁵
###17/52 submetidos à depleção de células T¹³⁵
& subgrupo de 37 pacientes com menos de 30 anos de idade, de um total de 79 pacientes⁹¹
&& subgrupo de 16 pacientes com mais de 30 anos de idade, de um total de 79 pacientes⁹¹
&&& subgrupo de 62 pacientes submetidos ao TMO em fase crônica¹³².

A sobrevida é comparável à descrita pelo IBMTR. De acordo com o organismo internacional, a probabilidade de sobrevida de 1225 pacientes, submetidos ao transplante entre 1985 e 1990, foi de 45±4%, aos 4 anos¹³¹.

Constatamos uma sensível melhora nos resultados em nosso meio, nos últimos anos: enquanto apenas um dos oito pacientes (12,5%) que receberam o transplante antes de 1987 estava vivo na data da análise, 64,5% dos que receberam o transplante após 1989 estavam vivos(20/31). A expectativa de sobrevida, dois anos após o transplante, subiu para 61% nestes últimos pacientes.

Muitos fatores contribuíram para a melhora nos resultados. Entre estes estão, certamente, o melhor manejo de complicações infecciosas e o emprego de regimes imunossupressores mais eficazes na profilaxia da DECH.

A sobrevida pós-transplante foi influenciada por 4 fatores: [1] o tempo decorrido entre o diagnóstico e o transplante, [2] o regime de imunoprofilaxia da DECH, [3] a ocorrência da DECHa e [4] a severidade da DECHc.

A sobrevida dos pacientes que receberam o transplante com menos de 24 meses de doença (35 pacientes) foi significativamente maior do que a daqueles com doença mais longa (22 pacientes, $p=0,018$). Apenas 11pacientes (19,3%) tinham menos de um ano de diagnóstico.

Embora a análise dos dados coletados pelo IBMTR, entre 1978 e 1985, não tenha demonstrado que o tempo de duração da doença influenciasse a sobrevida pós-transplante, na avaliação dos transplantes realizados entre 1985 e 1990 observou-se melhor evolução no grupo submetido precocemente ao transplante (citados por Biggs¹³²).

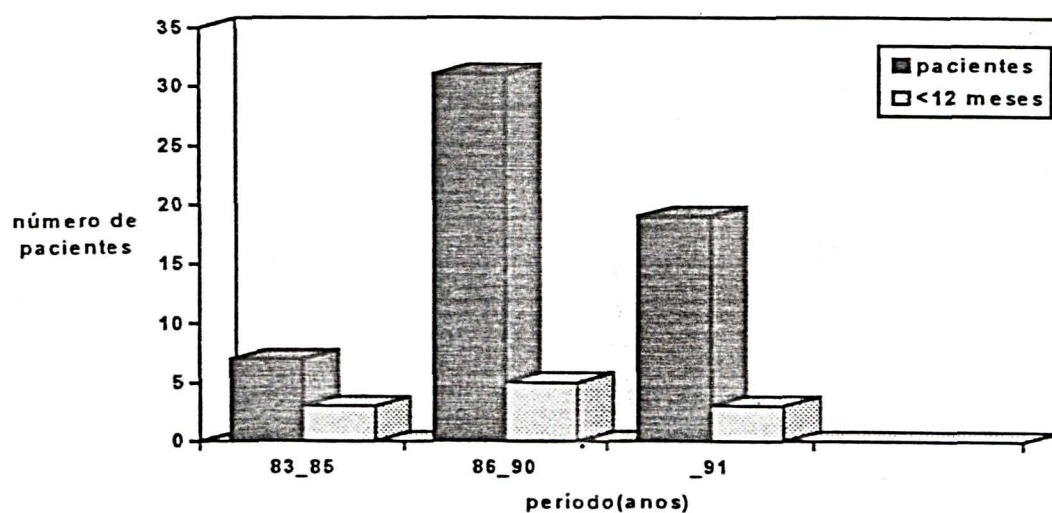
Thomas e colaboradores constataram que 80% dos pacientes com menor tempo de doença sobreviveram um ano após o transplante. Nos pacientes submetidos ao transplante entre um e 3 anos após o diagnóstico a sobrevida reduziu para 44% e para apenas 20% dos pacientes com mais de três anos de doença estavam vivos na época da análise⁸⁵.

Biggs e colaboradores também detectaram influência do tempo de duração da doença na sobrevida pós-transplante (70% de sobrevida no transplante precoce e 40% no tardio)¹³².

Apesar dos melhores resultados obtidos com o transplante realizado no ano do diagnóstico, não observamos que, nos últimos anos, os pacientes tenham sido encaminhados mais precocemente para nosso serviço (figura 19). Certamente contribuem para isto o desconhecimento do melhor momento de

indicação do transplante e a incapacidade de serem prontamente tratados todos os pacientes encaminhados.

FIGURA 19: DISTRIBUIÇÃO, POR PERÍODOS DE TEMPO, DOS PACIENTES EM RELAÇÃO AO TEMPO DE DURAÇÃO DA DOENÇA PRÉ-TRANSPLANTE



A recidiva da doença não é a causa da menor sobrevida no grupo de pacientes cuja doença possui mais longa evolução. É provável que a exposição ao tratamento prévio, principalmente a dose cumulativa de bussulfan, contribua para a maior taxa de morbidade e mortalidade observada nesses pacientes⁸⁵.

Apenas dois dos nossos 57 pacientes não receberam bussulfan antes do transplante. Este fato, associado à impossibilidade de se obter na maioria dos casos a dose cumulativa empregada do alquilante, impossibilitou avaliar se o tratamento pré-transplante teve alguma influência nos resultados.

A DECH, nas suas formas aguda (DECHa) e crônica (DECHc), constitui a principal causa de morbidade e mortalidade no transplante de medula óssea. A incidência da DECHa graus II a IV, descritas em séries de pacientes com LMC submetidos ao transplante, varia de 30 a 80%. Esta variação é muito grande entre as instituições que realizam transplante e, em diferentes períodos de tempo, numa mesma instituição, o que dificulta a avaliação de ensaios profiláticos e terapêuticos ^{111,133}.

Estudos prospectivos demonstraram que o metotrexato e a ciclosporina são igualmente eficazes para prevenir a complicação, e que a associação das duas drogas reduz a incidência da DECHa^{104,113}.

Embora o emprego de técnicas de depleção de células T da medula óssea infundida reduza, de maneira significativa, a ocorrência da DECHa e, em menor grau, da DECHc, a sobrevida dos pacientes não é aumentada, basicamente por maior número de recidivas e rejeições pós-transplante¹¹⁵.

O tipo de imunoprofilaxia da DECH influenciou, de maneira significativa, a sobrevida de nossos pacientes. Os melhores resultados foram obtidos com o emprego de imunossupressão tripla (ciclosporina, metotrexato e prednisona): a expectativa de sobrevida, aos 12 meses, foi de 66%. Entre os que receberam metotrexato e ciclosporina, a expectativa foi de 58%. Já a sobrevida dos pacientes que receberam ciclosporina e prednisona ou metotrexato isolado foi consideravelmente pior, respectivamente, 42 e 14%. A análise estatística demonstrou diferença na sobrevida em relação ao regime de imunoprofilaxia; sendo os melhores resultados obtidos com a imunoprofilaxia tripla ($p=0,0104$, Mantel- Haenzel). A evolução do grupo que recebeu apenas metotrexato foi particularmente ruim: seis pacientes (86%) morreram antes de um ano do transplante e apenas um estava vivo(14%), na data da análise($p=0,001$).

Comparando-se o grupo de pacientes que recebeu apenas metotrexato como profilaxia para a DECH com os outros pacientes, observou-se uma frequência muito maior da DECHa nos primeiros pacientes(100% contra 30%, $p=0,001$).

Observou-se que 57% e 47% dos pacientes que receberam metotrexato isolado ou a combinação de ciclosporina e prednisona, morreram por infecções. A mortalidade relacionada às infecções foi substancialmente menor, 15%, nos outros pacientes.

Deve ser ressaltado que o grupo que recebeu apenas metotrexato foi submetido ao transplante numa época em que os recursos de suporte disponíveis eram menores. Essa mesma consideração não é capaz de explicar a frequência de infecções fatais nos pacientes que receberam ciclosporina e prednisona(7 casos), maior do que a verificada no grupo que recebeu tripla profilaxia (três casos).

Storb e colaboradores estudaram a eficácia da adição de prednisona no regime imunossupressor (ciclosporina e metotrexato). Houve um aumento significativo na incidência de DECHa, graus II a IV, e de DECHc na população que recebeu prednisona, aumentando, conseqüentemente, a mortalidade relacionada ao transplante. Um dos mecanismos propostos para a maior incidência de DECHa seria a interferência da prednisona sobre o metotrexato, impedindo que este induzisse tolerância imunológica.¹³⁴ Quando os autores passaram a empregar a prednisona após o dia + 15, não observaram que a sobrevida e a incidência da DECH tenham sido diferentes daquelas observadas no grupo que recebeu metotrexato e ciclosporina.

A DECHa foi diagnosticada em 30 dos nossos 57 pacientes (54%) ; em 21 deles, foi classificada entre os estádios II e IV (moderada a grave). A expectativa de sobrevida nestes casos foi de 17% aos 3 anos, inferior à dos que não

desenvolveram a complicação clinicamente significativa (sobrevida de 55%, $p=0,011$, Mantel-Haenzel).

A menor expectativa de sobrevida entre os pacientes que desenvolveram DECHa relacionou-se principalmente ao desenvolvimento de complicações infecciosas graves (responsáveis por 65% das mortes em pacientes com DECHa em atividade).

A influência adversa da DECHa também foi constatada pelo grupo de Seattle. A expectativa de sobrevida dos pacientes, em fase crônica e sem DECHa significativo (graus 0 e I, 36 pacientes), de aproximadamente 80%, reduziu-se para 20% naqueles que desenvolveram as formas II a IV da complicação (31 pacientes)⁸⁵.

A DECHc, uma doença multissistêmica, é o principal fator associado à morte tardia pós-transplante. Infecções são a causa mais comum de morte, freqüentemente por germes gram positivos¹¹⁷.

Dos nossos pacientes, 40 sobreviveram mais de 90 dias pós-transplante (70%); entre estes, 24 (60%) desenvolveram a forma crônica da DECH, que foi considerada extensa ou de risco em 17 (70%). A incidência da complicação é semelhante à descrita em outros trabalhos.

Assim como ocorreu no grupo de pacientes com DECHa, o maior número de mortes em portadores de DECHc foram relacionadas a infecções (85%). Dos cinco pacientes que morreram após 180 dias, quatro apresentavam DECHc extensa e estavam em uso de medicações imunossupressoras. Estes quatro pacientes morreram por infecções bacterianas.

Em pacientes que não desenvolveram DECHc extensa ou mais grave (23 pacientes), a expectativa de sobrevida foi de 87%, atingindo um platô após os seis primeiros meses de transplante. Já nos outros pacientes, a sobrevida foi de 31% ($p=0,03$, Mantel-Haenzel).

Ao contrário do que é descrito na maioria das séries, nas quais a idade do paciente na época do transplante é um fator que influi na sobrevida, em nosso grupo não se verificou a importância prognóstica da idade. Apenas 12 dos 57 pacientes (21%) tinham menos de 20 anos na época do transplante. Destes, seis (50%) haviam morrido antes da data de análise: três com DECHa graus II a IV e um com DECHc extensa.

Goldman e colaboradores, ao analisar a sobrevida de 52 pacientes que receberam o transplante em fase crônica, também não observaram melhor resultado no grupo com menos de 30 anos de idade¹³⁵.

A análise de 405 transplantes realizados em fase crônica, em diversos centros, cujos dados foram coletados pelo IBMTR, demonstrou que a idade na época do transplante teve influência na sobrevida, sendo os melhores resultados obtidos em pacientes com idade inferior a 20 anos⁹⁰.

A sobrevida foi maior num grupo de pacientes com menos de 30 anos de idade, submetidos ao TMO alogênico em fase crônica, segundo Thomas e colaboradores. Entretanto, quando os dois grupos etários (maior ou menor de 30 anos) foram comparados em relação ao tempo de duração da doença e a DECH, a idade passou a não influenciar a sobrevida⁸⁵.

Ringden e colaboradores analisaram os resultados de 293 transplantes, sendo 71% em portadores de LMC em fase crônica, realizados em diversos serviços europeus. A idade à época do transplante foi o principal fator prognóstico, sendo maior a sobrevida dos pacientes com idade inferior a 20 anos¹³⁶.

Eventualmente o pequeno número de pacientes mais jovens em nosso estudo impediu a observação de melhores resultados neste grupo.

Face à importância que a ocorrência da DECH e os resultados insatisfatórios do tratamento têm sobre os resultados do transplante, torna-se essencial o estudo das variáveis que constituem fatores de risco para a complicação¹³⁷. Isto permitirá a identificação do grupo de pacientes com maior risco de desenvolvê-la e que poderá se beneficiar do emprego adequado de esquemas imunossuppressores disponíveis, ou mesmo de novos esquemas de profilaxia^{115,138,139}.

A análise dos dados disponíveis no IBMTR, demonstrou que os principais fatores de risco para a ocorrência da DECHa são o emprego de doador de sexo feminino para paciente masculino, principalmente quando a doadora é aloimunizada, e a idade do paciente¹¹¹.

Dois fatores correlacionaram-se com maior incidência de DECHa (estádios II a IV) em nosso estudo: o emprego do condicionamento com irradiação corporal total e ciclofosfamida ($p=0,0025$) e o uso de metotrexato isolado na profilaxia da complicação ($p=0,0016$). Dos 13 pacientes avaliáveis e que receberam irradiação, nove desenvolveram a DECHa (69%). Já no grupo de pacientes que receberam bussulfan e ciclofosfamida, a incidência foi consideravelmente menor (12 de 43 pacientes, 38,7%).

Entretanto, no grupo de pacientes condicionados com irradiação estavam todos os pacientes que receberam metotrexato isolado. Separando-se o grupo de pacientes condicionados com irradiação e que receberam metotrexato (seis pacientes) daqueles que receberam ciclosporina associada ao metotrexato (7 pacientes), observa-se que a incidência de DECHa foi significativamente maior no primeiro grupo (100% versus 43%, $p=0,048$). Embora o número de pacientes na estratificação tenha sido pequeno, é provável que a maior incidência de DECHa nos pacientes condicionados com irradiação esteja na realidade associado com o emprego de metotrexato isolado na metade destes pacientes.

Também deve ter contribuído para a menor incidência da DECHa no grupo de pacientes que receberam bussulfan o fato deste grupo ter incluído os 26 pacientes que receberam profilaxia com três drogas- o esquema que se associou com menor risco de DECHa (6/26 pacientes, 23% contra 15 dos outros 30 pacientes).

Outro fator que pode ter contribuído para a maior frequência de DECHa nos pacientes condicionados com irradiação é a maior toxicidade deste regime. Deeg e colaboradores analisaram a ocorrência da complicação relacionada à toxicidade do condicionamento. O aumento na intensidade e toxicidade do regime foi associado com maior dificuldade na administração de doses efetivas de medicações imunoproláticas¹⁰².

Nenhum dos fatores estudados, incluindo a presença anterior de DECHa, foi associado ao maior risco de desenvolver a DECHc. A grande incidência da complicação pode ter limitado o poder estatístico da análise, não permitindo a identificação dos fatores de risco.

A DECHc foi diagnosticada em 14 dos 19 pacientes (74 %) que receberam medula ossea de doador de sexo feminino, frequência maior que aquela observada quando o doador foi de sexo masculino (10/21, ou seja, 48%, $p=0,086$). Os dados de literatura mostram que o risco de DECHc é maior em transplantes realizados com doador de sexo feminino, principalmente quando a doadora é aloimunizada e o paciente é de sexo masculino (risco relativo=2.9).¹⁴⁰ Talvez o pequeno número de pacientes na análise tenha impossibilitado a constatação da influência negativa da diferença de sexo entre paciente e doador.

A recidiva hematológica é diagnosticada em 9 a 20% dos pacientes submetidos ao transplante em fase crônica, sem depleção de células T^{85,90,96}. A relação existente entre as recidivas citogenética (detecção isolada do

cromossomo Ph1 pós-transplante) e hematológica ainda não está definida¹³⁵. A detecção do cromossomo Ph1, não rara até um ano após o transplante, não necessariamente significa recidiva da doença¹⁰⁰.

Bertheas e colaboradores estudaram a evolução citogenética pós-transplante em 14 portadores de LMC em fase crônica. A recidiva hematológica ocorreu em cinco dos sete pacientes que apresentaram quimerismo misto (presença de células do doador e do paciente) pós-transplante e em apenas um dos sete com quimerismo completo. A análise destes dados é difícil, uma vez que quatro das recidivas foram diagnosticadas em transplantes com depleção de células T¹⁴¹.

Bilhou-Nabera e colaboradores estudaram a evolução citogenética de 35 transplantes. Em sete de 10 pacientes, a recidiva citogenética precedeu, por dois a 20 meses, a recidiva hematológica. O cromossomo Ph1 foi detectado esporadicamente em alguns pacientes que não desenvolveram recidiva hematológica. Os autores concluíram que a detecção, transitória, de um pequeno número de células Ph1-positivas após o transplante não se associa, necessariamente, com recidiva hematológica¹⁴². À mesma conclusão chegaram Graevem e colaboradores, num estudo com 67 pacientes(57 em fase crônica)¹⁴³.

Recentemente tem sido estudado o papel da doença residual mínima na recidiva hematológica, com resultados ainda contraditórios.

Em alguns trabalhos a detecção de células positivas, através da técnica de PCR, foi associada ao maior risco de recidiva. Entretanto, a maioria destes estudos envolve um pequeno número de pacientes, muitos submetidos ao transplante com depleção de células T, que está associado ao maior número de recidivas¹⁴⁴⁻¹⁴⁶.

A ausência de informações em uma parcela de pacientes e a não-padronização nas datas de realização dos exames prejudicaram a análise do grau de quimerismo pós-transplante do presente estudo. A tabela 25 mostra os resultados nos pacientes que tiveram ao menos um exame realizado após o primeiro ano de transplante.

O cromossomo Ph1 foi detectado, ao menos em um exame, em sete pacientes (70%), após um ano do transplante. Esta observação contrasta com o resultado descrito nas outras séries. Apenas em dois pacientes (nºs 123 e 215) o cromossomo Ph1 não foi detectado. Em um paciente (nº 171), o cromossomo não foi detectado após dois exames anteriores positivos.

TABELA 25- RESULTADOS DE ESTUDOS CITOGENÉTICOS EM PACIENTES COM AO MENOS UMA AVALIAÇÃO APÓS O PRIMEIRO ANO D E TRANSPLANTE

paciente(nº)	dia pós-transplante(detecção do cromossomo)
119	+14(-), +361(+), +720(+), +1031(+), +1200(+)
123	+14(s/m), +95(s/m), +150(s/m), +335(-), +585(-)
126	83(s/m), 200(s/m), 507(+)
129	+53(s/m), +100(s/m), +485(+), +697(+), +850(+), +1150(+)
139	14(+), 120(-), 635(+), 900(+), 1238(+), 1278(+)
156	19(s/m), 126(s/m), 720(+)
171	+14(s/m), +120(s/m), +485(+), +810(+), +1095(s/m), +1229(-)
207	+14(+), +94(-), +889(+)
215	+17(-), +90(-), +210(+), +720(-)
244	+14(s/m), +100(s/m), +384(s/m)
(s/m)= sem metáfases (+) Ph1 positivo (-) Ph1 negativo	

Apesar do cromossomo Ph1 ter sido detectado na maioria dos pacientes estudados após um ano do transplante, nenhum desenvolveu recidiva hematológica.

É difícil explicar a ausência da recidiva hematológica em nossos pacientes. É possível que mecanismos imunológicos estejam envolvidos no controle do clone neoplásico, pois cinco dos sete pacientes Ph1 positivos desenvolveram DECHc

extensa. Outra possibilidade é que as células Ph1 detectadas sejam de origem linfóide, não clonogênicas e incapazes de acarretar recidiva da doença⁹⁹.

A análise dos resultados envolvendo nossos pacientes mostra que a grande maioria das mortes, mais de 70%, relacionou-se a infecções (bacterianas, fúngicas e virais), quase sempre em pacientes com DECH (aguda ou crônica).

A maior incidência de infecções e morte em portadores de DECHa é observada em praticamente todos os grupos que realizam transplante. Tanto a complicação quanto as drogas empregadas no seu tratamento induzem maior imunossupressão, com o conseqüente maior risco de infecções graves.

Entre as infecções que causaram morte, cinco foram relacionadas à pneumonite viral: quatro por CMV e uma por RSV. A DECHa estava presente em três dos quatro pacientes que morreram devido à pneumonite por CMV.

A elevada incidência da pneumonite e morte relacionadas ao CMV é observada em muitas séries (tabela 26).

Wingard e colaboradores descreveram 113 casos de pneumonite intersticial em 386 pacientes submetidos ao transplante¹⁴⁷. Dos casos em que se determinou a etiologia, 41 (36%) foram causadas por CMV, com uma mortalidade de 87%. O principal fator de risco, nos pacientes seropositivos, foi a presença de DECHa.

Tabela 26: Incidência de Pneumonite intersticial no TMO alogênico

etiologia	Seattle	UCLA	Johns Hopkins	IBMTR	Johns Hopkins*
CMV	85(15%)	67(14%)	45(12%)	222(9,2%)	3(4%)
pneumocystis	34(6%)	7(2%)	6(2%)		-
outros virus	16(3%)	4(1%)	5(1%)		1(1,2%)
idiopática	63(12%)	34(7)	57(15%)	300(12,3%)	2(2,5%)

adaptado de Winston e colaboradores¹⁴⁸.

Dois dos nossos pacientes morreram por pancreatite aguda necro-hemorrágica. Ambos apresentavam, nos dias que antecederam o óbito, elevação importante nos níveis séricos de ácido láctico e manifestações neurológicas caracterizadas por sonolência, diminuição da acuidade visual e nistagmo horizontal. Foi constatado, por necrópsia, que, além da pancreatite, havia em ambos alterações compatíveis com síndrome de Wernicke-Korsakoff.

Foram descritos alguns casos de encefalopatia de Wernicke em pacientes que receberam alimentação parenteral prolongada¹⁴⁸⁻¹⁴⁹. Além da falta de suplementação vitamínica nos casos estudados, outro mecanismo que pode levar à neuropatia é o excesso de oferta de glucose no regime de alimentação, que consome rapidamente a reserva orgânica da vitamina B1¹⁵⁰.

Os dois pacientes do nosso grupo estavam em uso de nutrição parenteral e recebiam suplementação vitamínica: posteriormente se determinou que a suplementação não incluía tiamina.

A etiologia da pancreatite não pôde ser definida. Ambos os pacientes estavam em uso de prednisolona e ciclosporina e tinham empregado furosemide, drogas citadas como capazes de lesar o pâncreas^{151,152}.

Um paciente teve morte súbita, 980 dias após o transplante, provavelmente por infarto agudo do miocárdio. Este paciente, com 18 anos de idade na época do transplante, era portador de DECHc extensa e havia sido já submetido a dois procedimentos de angioplastia devido à insuficiência coronariana, que surgiu ao redor do dia +800.

As complicações cardíacas relacionadas ao TMO são muito incomuns. Na grande maioria dos casos descritos, estão relacionadas à cardiomiopatia aguda, no período de condicionamento, quando se empregam altas doses de ciclofosfamida¹⁵³.

Schumann e colaboradores descreveram dois casos de portadores de DECHc, que apresentavam alterações eletrocardiográficas, esclerose e estreitamento de coronárias. Os autores comentaram, entretanto, que estas mesmas alterações foram descritas em pacientes sem DECH, e as consideraram mais provavelmente relacionadas ao emprego de ciclofosfamida¹¹⁹.

Chan e colaboradores descreveram coronariopatia e morte súbita em uma paciente com 19 anos, portadora de DECHc extensa. Os autores sugeriram que alterações no metabolismo de lipídios, comuns após o transplante, e o uso anterior de irradiação, tenham contribuído para a complicação¹⁵⁴.

Resumindo, em nosso estudo, observamos que praticamente 50% dos pacientes submetidos ao transplante estão vivos, 123 a 2949 dias após o transplante, sem evidência de doença. Os fatores associados à maior sobrevida foram [1] o menor tempo de duração da doença (inferior a 24 meses) antes do transplante, [2] o emprego da associação de ciclosporina, metotrexato e prednisona na imunoprofilaxia da DECHa, [3] a não ocorrência de DECHa e [4] de DECHc grave. A maior causa de morte foram as infecções, quase sempre associadas à DECH.

Melhorias nos regimes de profilaxia e tratamento da DECH deverão contribuir para que a sobrevida pós-transplante aumente. Isto tem sido observado nos transplantes realizados a partir de 1989, quando os pacientes passaram a receber o regime triplo de imunoprofilaxia.

Também o encaminhamento mais precoce dos pacientes ao transplante e o não-emprego de bussulfan antes do transplante deverão contribuir para melhorar os resultados do tratamento em nosso meio.

A LMC era uma doença considerada incurável até 20 anos atrás: hoje, 50 a 60% dos pacientes submetidos ao transplante alogênico compatível, em fase

crônica da doença, são sobreviventes de longo tempo e eventualmente considerados curados.

Considerando-se que o risco de recidiva pós-TMO na fase crônica é pequeno, cerca de 15% em 4 anos¹⁰⁰, o melhor controle das outras complicações, basicamente DECH e pneumonite intersticial, deverá aumentar o número de pacientes que se beneficiarão com o transplante.

Embora recentemente tenha sido possível curar 50-60% dos pacientes que desenvolvem pneumonite intersticial pelo CMV, maior impacto nos resultados finais do transplante terão as medidas profiláticas. Já está estabelecido que pacientes seronegativos virtualmente não desenvolvem a complicação, desde que recebam hemoderivados também seronegativos após o transplante. Além do melhor controle da DECH, o uso profilático de DHPG em pacientes selecionados deverá reduzir a incidência da complicação viral¹²⁶.

Mais estudos são necessários para definir se o efeito conhecido como GVL(de *graft versus leukemia* ou enxerto contra leucemia) é independente da DECH. Esta definição será fundamental para que sejam desenvolvidos métodos de controle seletivo de populações linfocitárias, que permitam uma redução importante na incidência e gravidade da DECH, sem aumentar o risco de recidiva¹¹⁵.

A disponibilidade de métodos mais eficazes na prevenção e tratamento da DECH poderá melhorar os resultados nos transplantes não-aparentados ou aparentados com diversos graus de histoincompatibilidade. A existência de um maior número de indivíduos tipados para o sistema HLA também deverá auxiliar na localização de doadores voluntários¹⁵⁵. Trabalhos têm demonstrado que os resultados do transplante com doadores não-aparentados idênticos ou com incompatibilidade em apenas um locus são iguais aos totalmente compatíveis¹⁵⁵⁻¹⁵⁶.

Ainda deve ser considerada a possibilidade de se curar a LMC com o autotransplante. Estudos recentes demonstraram a existência de precursores Ph1 negativos em praticamente todos os portadores da doença na fase crônica⁴⁴.

O uso de interferon ou de quimioterapia sistêmica intensiva, capazes de erradicar de maneira transitória o clone leucêmico e a separação "ex vivo" das populações leucêmicas e normais, poderão tornar o autotransplante uma modalidade curativa no tratamento da LMC^{157,158}.

6. CONCLUSÕES

- 1) A estimativa global de sobrevida atingiu 39%.
- 2) Nos últimos dois anos a estimativa de sobrevida aumentou para 65%. Isto possivelmente está relacionado com a disponibilidade de novas drogas, como antibióticos e ciclosporina, o melhor aparelhamento dos serviços de apoio (como de hemoterapia e laboratório) e a maior experiência do grupo de transplante.
- 3) A sobrevida dos pacientes submetidos ao transplante com menos de 24 meses de diagnóstico foi maior que a dos com maior tempo de doença ($p=0,018$).
- 4) Apenas 11 pacientes receberam o transplante com menos de um ano de diagnóstico.
- 5) O tipo de profilaxia da DECH influenciou na sobrevida pós-transplante. Melhores resultados foram obtidos com o emprego da associação de ciclosporina, metotrexato e prednisona ($p=0,01$). O emprego de metotrexato isolado ou da associação de ciclosporina e prednisona foi associado com os piores resultados ($p=0,007$).

6) Pacientes que receberam profilaxia com metotrexato ou a associação de ciclosporina e metotrexato apresentaram proporcionalmente mais infecções fatais que os outros pacientes(57e 47%, contra 15%).

7) A DECHa teve influência decisiva na sobrevida pós-transplante. Entre os pacientes avaliáveis, trinta desenvolveram a complicação, e 21 apresentaram as formas moderada ou grave. A sobrevida foi menor no grupo de pacientes com as formas moderada ou grave($p=0,001$).

8) A ocorrência de DECHc, nas formas extensa e de risco, também foi um fator adverso na sobrevida. Entre os 40 pacientes que sobreviveram mais de 90 dias, 24(60%) desenvolveram a complicação, sendo considerada extensa ou de risco em 17. A sobrevida foi menor neste grupo de pacientes($p=0,03$).

9) A menor sobrevida dos pacientes que receberam condicionamento com irradiação provavelmente está relacionada com o emprego de metotrexato isolado na metade destes pacientes.

10) Nenhum fator estudado foi associado com o maior risco de DECHc. A elevada incidência da complicação(60%) contribuiu para a dificuldade no estudo dos fatores de risco .

11) Entre os 57 pacientes, 29 morreram até a data da análise(51%). Destas mortes, 19 ocorreram nos primeiros 100 dias após o transplante(66%). Infecções foram as principais causas de morte.

12) Infecções fatais, bacterianas e fúngicas, foram observadas em 16 casos. Em seis pacientes, a causa de morte foram infecções virais.

13) Entre as causas de morte, seis(21%), foram relacionadas à pneumonite intersticial, quatro causadas pelo citomegalovirus.

14) A DECH estava em atividade em 20 dos 29 pacientes que morreram(69%). Em 13 destes pacientes, a causa da morte foram infecções bacterianas ou fúngicas e, em três, pneumonite pelo CMV.

15) Não foi observado nenhuma recidiva hematológica, apesar da detecção do cromossomo Ph1 pós-transplante ter sido elevada em nosso meio.

16) Os resultados obtidos demonstram que é possível, em nosso meio, proporcionar uma forma de tratamento eficaz e, eventualmente curativo, aos portadores de leucemia mielóide crônica, em fase crônica.

7. GLOSSÁRIO

bcr- *breakpoint cluster region* - segmento do oncogene BCR que sofre rearranjo, na formação do cromossomo Philadelphia.

Centrômero- porção de DNA que une o braço longo (q) ao braço curto (p) de um cromossomo.

Cobaias transgênicas- animais que tiveram, em suas células germinativas introduzido, laboratorialmente, material genético. Este material pode ser homólogo, heterólogo e mesmo um vírus completo.

Exon- segmento de um gene que é transcrito ao m-RNA.

Expressão antigênica- no texto refere-se à detecção na membrana citoplasmática de antígenos que podem auxiliar na definição de uma linhagem celular, como CD13, CD33 e CD10.

Extremidade 3' - extremidade do gene onde a transcrição termina.

Extremidade 5' - extremidade do gene onde se inicia a transcrição

Gy- abreviatura de Gray, unidade de absorção de radiação. Um Gray= 100 cGy ou 100 rad.

HLA- *human leukocyte antigens*- referem-se aos antígenos do sistema maior de histocompatibilidade (MHC), que desempenham um papel fundamental no mecanismo de tolerância e rejeição de enxertos tissulares alogênicos.

Locus (plural= loci) - local do genoma que contém um gene.

Nucleotídeo- estrutura básica do DNA, formado por uma base nitrogenada (adenina, citosina, guanina ou timidina), uma açúcar (desoxirribose) e fosfato.

Oncogene- gene capaz de causar câncer. A detecção dos primeiros oncogenes, conhecidos como v-oncogenes (oncogenes virais) foi feita em vírus. Posteriormente se determinou que esses v-oncogenes derivaram do material genético de células eucarióticas (os proto-oncogenes). As menções neste estudo aos oncogenes se referem a genes celulares normais, que desempenham papel crítico nos mecanismos de controle de proliferação e diferenciação celulares.

Oncogene BCR- presente na banda q11 do cromossomo 9, codifica uma proteína, P160, com função biológica desconhecida.

Oncogene c-abl - oncogene localizado na banda q34 do cromossomo 9, cuja translação origina uma proteína, P145, com capacidade tirosina-quinase.

Promotor- região do DNA que indica onde se inicia a transcrição de um gene.

Rearranjo genético- quebra e posterior ligação do DNA em outro local do genoma.

Técnica de PCR- *polymerase chain reaction* - processo de síntese laboratorial de grande quantidade de material genético (DNA ou RNA), a partir da ação de uma enzima polimerase (taq) sobre oligonucleotídeos sintéticos, tendo como molde um segmento de DNA. O processo que envolve ciclos de desnaturação e anelização(recombinação do DNA), é capaz de amplificar até 10^6 vezes um segmento genético.

Técnica de Southern Blot- técnica de detecção de qualquer gene presente no genoma. Segmentos de DNA desnaturados, clivados por enzimas de restrição, são colocados em contato com sondas de DNA marcadas por isótopos. A hibridização do DNA com sua sonda correspondente pode ser observada pela exposição radiográfica.

Tirosina-quinases - grupo de proteínas codificadas por oncogenes e que participam em importantes mecanismos de controle celulares.

Transcrição- mecanismo genético de síntese de um m-RNA tendo o DNA como molde.

Translação- processo de síntese de uma proteína, a partir de um molde de RNA.

Translocação- alteração estrutural envolvendo a troca de material genético entre dois ou mais cromossomos.

Transplante alogênico- realizado entre seres de mesma espécie.

Transplante singênico- realizado entre gêmeos univitelinos (paciente e doador).

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CHAMPLIN, R.E.; GOLDE, D.W. Chronic myelogenous leukemia: recent advances. Blood, v.65, n.5, p.1039-47, May 1985.
2. MOLONEY, W.C. History of chronic leukemias. In: WIERNICK, R.P.; CANELLOS, G.P.; KYLE, R.A. et alii (Ed.). Neoplastic diseases of the blood. 2.ed. New York: Churchill Livingstone, 1991. Cap.1 p.3-5.
3. Molecular biology and chronic granulocytic leukaemia. The Lancet, n.8508, p.666-8, Sep.20, 1986. Editorial.
4. GALE, R.P.; CANAANI, E. The molecular biology of chronic myelogenous leukemia. British Journal of Haematology, v.60, n.3, p.395-408, Mar 1985.
5. GRIFFIN, J.D. Management of chronic myelogenous leukemia. Seminars in Hematology, v.23, n.3, p.20-6, Jul 1986.
6. HUGHES, T.P.; GOLDMAN, J.M. Chronic myeloid leukemia. In: HOFFMANN, R.; BENZ JR, E.J.; SHATTIL, S.J. et alii (Ed.). Hematology. Basic Principles and practice. 1.ed. New York: Churchill Livingstone, 1991. Cap.66, p.659-69.
7. DONEY, K.; BUCKNER, C.D.; SALE, G.E. et alii. Treatment of chronic granulocytic leukemia by chemotherapy, total body irradiation and allogeneic bone marrow transplantation. Experimental Hematology, v.6, n.9, p.738-47, Sep 1978.
8. DONEY, K.; BUCKNER, C.D.; THOMAS, E.D. et alii. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic granulocytic leukemia. Experimental Hematology, v.9, n.9, p.966-71, Oct 1982.
9. FEFER, A.; CHEEVER, M.; GREENBERG, P.D. et alii. Treatment of chronic granulocytic leukemia with chemoradiotherapy and transplantation of marrow from identical twins. The New England Journal of Medicine, v.306, n.2, p.63-8, Jan 1982.
10. LI, F.P. Epidemiology of chronic leukemias. In: WIERNICK, R.P.; CANELLOS, G.P.; KYLE, R.A. et alii (Ed.). Neoplastic diseases of the blood. 2.ed. New York: Churchill Livingstone, 1991. Cap.2, p.7-14.
11. CARTWRIGHT, R.A.; ALEXANDER, F.E.; MCKINNEY, P.A. et al. Descriptive epidemiology of chronic myeloid leukaemia. Leukemia, v.5, n.2, p.138-41, Feb.1991.
12. GUNZ, F.W. The epidemiology and genetics of the chronic leukemias. Clinics in Haematology, v.6, n.1, p.3-20, Feb 1977.
13. FEINSTEIN, E.; CIMINO, G.; GALE, R.P. et al. Initiation and progression of chronic myelogenous leukemia. Leukemia, v.6, suplemento 1, p.37-43, 1992.
14. KURZROCK, R.; GUTERMAN, J.U.; TALPAZ, M. Molecular Biology of chronic Leukemias. In: WIERNICK, R.P.; CANELLOS, G.P.; KYLE, R.A. et alii (Ed.). Neoplastic diseases of the blood. 2.ed. New York: Churchill Livingstone, 1991. Cap.6, p 77-95.

15. FREEDMAN, A.S.; GRIDDIN, J.D.; NADLER, L.M. Immunobiology of the chronic leukemias. In: WIERNICK, R.P.; CANELLOS, G.P.; KYLE, R.A. et alii (Ed.). Neoplastic diseases of the blood. 2.ed. New York: Churchill Livingstone, 1991. Cap.4. p.39-45.
16. FIALKOW, P.J.; JACOBSON, R.T; PAPPAYANOPOULOU, T. Chronic myelocytic leukemia: clonal origin in a stem cell common to the granulocyte, erythrocyte, platelet and monocyte-macrophage. The American Journal of Medicine, v.63,n.1, p.125-30, Jul 1977.
17. CANELLOS, G.P. Diagnosis and treatment of chronic granulocytic leukemia. In: WIERNICK, R.P.; CANELLOS, G.P.; KYLE, R.A. et alii (Ed.). Neoplastic diseases of the blood, 2.ed. New York: Churchill Livingstone, 1991. Cap.5, p.61-76.
18. OGAWA, M.; PORTER, P.N.; NAKAHATA, T. Renewal and commitment to differentiation of hemopoietic stem cells(an interpretative review). Blood, v.61,n.5,p.823-9, May 1983.
19. SPAHGRUDE, G.; HEIMFELD, S.; WEISSMANN, I.L. Purification and characterization of mouse hematopoietic stem cells. Science, v.241, p.58-62, Jul,1, 1988.
20. KEARNEY, L.; ORCHARD, K.H.; HIBBIN, J. et alii. T-cell cytogenetics in chronic granulocytic leukemia. The Lancet, n.8276,p.858, Apr 1982.
21. BARTRAM, C.R.; HAGHAVACHAR, A.; ANGER, B. et al. T-lymphocytes lack rearrangement of the bcr gene in Philadelphia chromosome-positive chronic myelocytic leukemia. Blood, v.69,n.6,p.1682-90, Jun 1987.
22. DeKLEIN, A.; vonKESSEL, G.A.; GROSSFELD, G. et alii. A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukemia. Nature, v.300,p.768-9, 1982.
23. GROFFEN, J.; STEPHERSON, JR; HEISTERKAMP, N. et alii. Philadelphia chromosomal breakpoint are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. Cell, v.36,p.93-4, 1984.
24. HEISTERKAMP, N.; STAM, K.; GROFFEN, J. et alii. Structural organization of the bcr gene and its role in the Ph translocation. Nature, v.316,p.758-60, 1985.
25. GOLDMAN, J.M.; GAO, L. Long-range mapping of the normal bcr gene. Leukemia, v.5,n.7,p.55-60, Jul 1991.
26. MORGAN, G.J.; WIEDEMANN, L.M. Molecular biology of the Philadelphia positive leukemias. Recenti Progressi in Medicina, v.80,n.10, p.508-16, Oct 1989.
27. EPNER, D.E.; KOEFFLER, P.H. Molecular genetic advances in chronic myelogenous leukemia. Annals of Internal Medicine, v.113,n.1,p.3-6, Jul 1990.
28. VAN DER PLAS, D.C.; HERMANS, A.B.C.; SOEKERMAN, D. et alii. Cytogenetic and molecular analysis in Philadelphia negative CML. Blood v.73,n.4,p.1038-44, Mar 1989.
29. STAM, K.; HEISTERKAMP, N.; GROSVELD, G. et alii. Evidence of a new chimeric bcr/abl m-RNA in patients with chronic myelocytic leukemia and the Philadelphia chromosome. The New England Journal of Medicine, v.313,n.23,p.1429-33, Dec 1985.

30. BEN-NERIAH, Y.; DALEY, G.Q.; MES-MASSOM, A. et alii. The chronic myelogenous leukemia-specific P210 protein is the product of the bcr/abl hybrid gene. Science, v.233, p.212-4, Jul 1986.
31. KURZROCK, R.; GUTTERMAN, J.U.; TALPAZ, M. The molecular genetics of Philadelphia chromosome-positive leukemias. The New England Journal of Medicine, v.319, n.15, p.990-8, Oct 1988.
32. SILVER, R.T.; GALE, R.P. Chronic myeloid leukemia. The American Journal of Medicine, v.80, n.6, p.1137-48, Jun 1986.
33. EZDINLI, E.Z.; SOKAL, J.E.; CROSSWHITE, L. et alii. Philadelphia chromosome-positive and negative chronic myelocytic leukemia. Annals of Internal Medicine, v.72, p.175-8, 1970.
34. CANELLOS, G.P.; WHANG-PENG, J.; DEVITA, V.T. Chronic granulocytic leukemia without the Philadelphia chromosome. American Journal of Clinical Pathology, v.65, n.4, p.467-70, Apr 1976.
35. KARDINAL, C.G.; BATEMAN, J.R.; WEINER, J. Chronic granulocytic leukemia. Review of 536 cases. Annals of Internal Medicine, v.136, n.3, p.305-13, Mar 1976.
36. TRAVIS, L.B.; PIERRE, R.V.; DEWALD, G.W. Ph1-negative chronic granulocytic leukemia. A nonentity. American Journal of Clinical Pathology, v.85, n.2, p.186-93, Feb 1986.
37. MARTIAT, P.; MICHAUX, J.L.; RODHAIN, J. Philadelphia-negative (Ph-) chronic myeloid leukemia (CML): comparison with Ph1+ CML and chronic myelomonocytic leukemia. Blood, v.78, n.1, p.205-11, Jul 1991.
38. GROFFEN, J.; VONCKEN, J.W.; VANSCHAICK, H. et alii. Animal models for chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia. Leukemia, v.6, suplemento 1, p.44-6, Jan 1992.
39. RATAJCZAK, M.; HIJIYA, M.; CATANI, L. et alii. Acute and chronic phase chronic myelogenous leukemia colony-forming units are highly sensitive to the growth inhibitory effects of c-myc antisense oligodeoxynucleotides. Blood, v.79, n.8, p.1956-61, Apr 1992.
40. FOTI, A.; AHUJA, H.G.; ALLEN, S.L. et alii. Correlation between molecular and clinical events in the evolution of chronic myelocytic leukemia in blast crisis. Blood, v.77, n.11, p.2441-4, Jun 1991.
41. EPSTEIN, F.H. The molecular genetics of Philadelphia-chromosome positive leukemias. The New England Journal of Medicine, v.319, n.15, p.990-8, Oct 1988.
42. DHINGRA, K.; TALPAZ, M.; KANTARJIAN, H. et alii. Appearance of acute leukemia-associated P190 in chronic myelogenous leukemia may correlate with disease progression. Leukemia, v.5, n.3, p.191-5, Mar 1991.
43. SMALLEY, R.V.; VOGEL, J.; HUGULEY, C.M. et alii. Chronic granulocytic leukemia cytogenetic conversion of the bone marrow with cycle-specific chemotherapy. Blood, v.50, n.1, p.107-13, Jul 1977.

14. DUBÉ, I.D.; KALOUSEK, D.K.; COULOMBEL, L. et alii. Cytogenetic studies of early myeloid progenitor compartments in Ph1-positive chronic myeloid leukemia. II. Long-term culture reveals the persistence of Ph1-negative progenitors in treated as well as in newly diagnosed patients. Blood, v.63, n., p.1172-7, Mai 1984.
15. VERFAILLIE, C.M.; MILLER, W.J.; BOYLAN, K. et al. Selection of primitive hematopoietic progenitors in chronic myelogenous leukemia on the basis of HLA-Dr antigen expression. Blood, v.79, n.4, p.1003-10, Feb 1992.
16. FIALKOW, P.J.; MARTIN, P.J.; NAJFELD, V. et alii. Evidence for a multistep pathogenesis of chronic myelogenous leukemia. Blood, v.58, n.1, p.158-63, Jul 1981.
17. AURER, J.; CANAANI, E.; GALE, R.P. Hypothesis: additional cytogenetic abnormalities and progression to acute phase in chronic myelogenous leukemia. Leukemia, v.5, n.11, p.1012-3, Nov 1991.
18. JANDL, J. Chronic myeloproliferative leukemias. In: JANDL, J.H. (Ed.). Blood, Textbook of Hematology. 1.ed. Boston: Littlebrown and Company, 1987. Cap.22, p.671-90.
19. STRIFE, A.; CLARKSON, B. Biology of chronic myelogenous leukemia. Is discordant maturation the primary defect? Seminars in Hematology, v.25, n.1 p.1-19, Jan 1988.
20. DOWDING, C.; GUO, A.P.; OSTERHOLZ, J. et alii. Interferon-alfa overrides the deficient adhesion of chronic myeloid leukemia progenitors cells to bone marrow stromal cells. Blood, v.78, n.2, p.499-505, Jul 1991.
21. GORDON, M.Y.; ATKINSON, J.; CLARKE, D. et alii. Deficiency of a phosphatidylinositol-anchored cell adhesion molecule influences haemopoietic progenitor binding to marrow stroma in chronic myeloid leukemia. Leukemia, v.5, n.8, p.693-8, Aug 1991.
22. SKARIN, A.T. Pathology and morphology of chronic leukemias and related disorders. In: WIERNICK, P.H.; CANELLOS, G.P.; KYLE, R.A. et alii (Ed.). Neoplastic diseases of the blood. 2.ed. New York: Churchill Livingstone, 1991. Cap.3, p.15-26.
23. ROWE, J.M.; LICHTMAN, M.A. Hyperleukocytosis and leukostasis: common features of childhood chronic myelogenous leukemia. Blood, v.63, n.5, p.1230-4, May 1984.
24. KANTARJIAN, H.M.; DIXON, D.; KEATING, M.B. et alii. Characteristics of accelerated disease in chronic myelogenous leukemia. Cancer, v.61, n.7, p.1441-6, Apr 1988.
25. JACKNOW, G.; FRIZZERA, G.; GAJL-PECZALSKA, K. et alii. Extramedullary presentation of the blast crisis of chronic myelogenous leukemia. British Journal of Haematology, v.61, n.2, p.225-36, Oct 1985.

56. VELASQUEZ, E.T.; VERMA, R.S.; KRISHNAMURTHY, M et al. Extramedullary presentation of blast crisis in chronic myelogenous leukemia. Acta Haematologica, v.74, n.1, p.52-4; Jan 1985.
57. TERJENIAN, T.; KANTARJIAN, H.; KEATING, M. et alii. Clinical and prognostic features of patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia and extramedullary disease. Cancer, v.59, p.297-300, 1987.
58. VISANI, G.; PATRIZI, A.L.; RICCI, P. et alii. Sweet's syndrome association with accelerated phase of chronic myeloid leukemia. Acta Haematologica, v.79, n.4, p.207-10, Apr 1988.
59. COHEN, P.R.; KURZROCK, R. Chronic myelogenous leukemia and Sweet syndrome. American Journal of Hematology, v.32, n.2, p.134-7, Oct 1989.
60. TALPAZ, M.; KANTARJIAN, H.; KURZROCK, R. Chronic myelogenous leukemia and myeloproliferative disorders. In: DEVITA, V.T.; HELLMAN, S.; ROSENBERG, S.A. Biologic Therapy of cancer. 1.ed. Philadelphia: J.B.Lippincott, 1991. Secção 15.2, p.289-98.
61. GRIFFIN, J.D.; TODD, R.F.; RITZ, J. et alii. Differentiation patterns in the blastic phase of chronic myeloid leukemia. Blood, v.61, n.1, p.85-91, Jan 1983.
62. ALLOUCHE, M.; BOURINBAIR, A.; GEORGOULIAS, V. et alii. T-cell lineage involvement in lymphoid blast crisis of chronic myeloid leukemia. Blood, v.66, n.5, p.1155-61, Nov 1985.
63. GRIFFIN, J.D.; TANTRAVAHIR, R.; CANELLOS, G.P. et alii. T-cell surface antigens in a patient with blast crisis of chronic myeloid leukemia. Blood, v.61, n.4, p.640-4, Apr.1983.
64. CHAN, L.C.; FURLEY, A.J.; FORD, A.M. et alii. Clonal rearrangement and expression of T cell receptor gene and involvement of the breakpoint cluster region in blast crisis of CGL. Blood, v.67, n.2, p.533-6, Feb 1986.
65. KANTARJIAN, H.M.; SMITH, T.L.; MCCREDIE, K.B. et alii. Chronic myelogenous leukemia. A multivariate analysis of the association of patient characteristics and therapy with survival. Blood, v.66, n.6, p.1326-35, Dec 1985.
66. CERVANTES, F.; ROZMAN, C. A multivariate analysis of prognostic factors in chronic myeloid leukemia. Blood, v.60, n.6, p.1298-302, Dec 1982.
67. SOKAL, J.E.; COX, E.B.; BACCARINI, M. et alii. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. Blood, v.63, n.4, p.789-99, Apr 1984.
68. SOKAL, J.E.; BACCARINI, M.; TURA, S. et alii. Prognostic discrimination among younger patients with chronic granulocytic leukemia: relevance to bone marrow transplantation. Blood, v.66, n.6, p.1352-7, Dec 1985.

69. THE ITALIAN COOPERATIVE STUDY GROUP OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA. Prospective confirmation of a prognostic classification for Ph+ chronic myeloid leukemia. British Journal of Haematology, v.69, n.4, p.463-6, Aug 1988.
70. SCHAEFFER-REGO, K.; DUDEK, H.; POPENOE, D. et alii. CML patients in blast crisis have breakpoints localized to a specific region of the bcr. Blood, v.70, n.2, p.448-55, Aug 1987.
71. MILLS, K.I.; MACKENZIE, E.; BIRNIE, G.D. et alii. The site of the breakpoint of the bcr is a prognostic factor in Philadelphia-positive CML patients. Blood, v.72, n.4, p.1237-41, Oct 1988.
72. MORRIS, S.W.; DANIEL, L.; AHMED, C.M.I. et alii. Relationship of the bcr breakpoint to chronic phase duration, survival and blast crisis lineage in chronic myelogenous leukemia patients presenting in early chronic phase. Blood, v.75, n.10, p.2035-41, May 1990.
73. OPALKA, B.; WANDL, U.; BEER, U. et alii. Breakpoint localization within the M-bcr and clinical course do not correlate in patients with chronic myelogenous leukemia undergoing alpha interferon therapy. Leukemia, v.5, n.6, p.452-6, Jun 1991.
74. MILLS, K.I.; BENN, P.; BIRNIE, G.D. Does the breakpoint within the major breakpoint cluster region (M-bcr) influence the duration of the chronic phase in chronic myeloid leukemia? An analytical comparison of current literature. Blood, v.78, n.5, p.1151-61, Sep 1991.
75. TALPAZ, M.; KANTARJIAN, H.; MCCREDIE, K. et alii. Therapy of chronic myelogenous leukemia. Cancer, v.59, n.3, p.664-7, Mar 1987.
76. MEDICAL RESEARCH COUNCIL'S WORKING PARTY FOR THERAPEUTIC TRIALS IN LEUKEMIA. Randomized trial of splenectomy in Ph1-positive chronic granulocytic leukaemia, including an analysis of prognostic features. British Journal of Haematology, v.54, n.3, p.415-30, Jul 1983.
77. IHDE, D.G.; CANELLOS, G.P.; SCHWARTZ, J.H. et al. Splenectomy in the chronic phase of chronic granulocytic leukemia. Annals of Internal Medicine, v.84, n.1, p.17-21, Jan 1976.
78. ERNST, T.; ROSENTHAL, D.S.; GRIDDIN, J.D. et al. Treatment of the blast phase of chronic myelogenous leukemia with high-dose cytosine arabinoside. American Journal of Clinical Oncology, v.11, n.6, p.623-6, 1988.
79. KANTARJIAN, H.M.; KEATING, M.J.; ESTEY, E.H. et alii. Treatment of advanced stages of Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia with interferon-alpha and low dose cytarabine. Journal of Clinical Oncology, v.10, n.5, p.772-8, May 1992.
80. KANTARJIAN, H.M.; TALPAZ, M.; KONTOYANNIS, D. et alii. Treatment of chronic myelogenous leukemia in accelerated and blastic phases with daunorubicin, high-dose cytarabine and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. Journal of Clinical Oncology, v.10, n.3, p.398-405, Mar 1992.

81. KOLLER, C.A.; MILLER, D. Preliminary observations on the therapy of the myeloid blast phase of chronic granulocytic leukemia with plicamycin and hydroxyurea. The New England Journal of Medicine, v.313, n.23, p.1433-8, Dec 1986.
82. GOLDMAN, J.M. Bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. Bone Marrow Transplantation, v.7, suplemento 2, p.62-3, 1991.
83. BORTIN, M.M.; HOROWITZ, M.M.; RIMM, A.A. Increasing utilization of allogeneic bone marrow transplantation: results of the 1988-90 survey. Annals of Internal Medicine, v.116, n.6, p.505-12, Mar 1992.
84. GOLDMAN, J.M.; BAUGHAN, A. Application of bone marrow transplantation in chronic granulocytic leukemia. Clinics in Haematology, v.12, n.3, p.740-53, 1984.
85. THOMAS, E.D.; CLIFT, R.A.; FEFER, A. et alii. Marrow transplantation for the treatment of chronic myelogenous leukemia. Annals of Internal Medicine, v.104, n.2, p.155-63, Feb 1986.
86. MCGLAVE, P.B.; ARTHUR, D.C.; WEISDORF, D. et alii. Allogeneic bone marrow transplantation as treatment for accelerating chronic myelogenous leukemia. Blood, v.63, n.1, p.219-22, Jan 1984.
87. MARTIN, P.J.; CLIFT, R.A.; FISHER, L.D. et alii. HLA-identical marrow transplantation during accelerated-phase chronic myelogenous leukemia: analysis of survival and remission duration. Blood, v.72, n.6, p.1978-84, Dec 1988.
88. MCGLAVE, P.B. Therapy of chronic myelogenous leukemia. In: CHAMPLIN, R(Ed.). Bone Marrow Transplantation. 1.ed. .Cap.14, p.235-57.
89. SIMON, W.; SEGEL, G.B.; LICHTMAN, M.A. Upper and lower limits in the decision to recommend marrow transplantation for patients with chronic myelogenous leukemia. British Journal of Haematology, v.70, n.1, p.31-6, Sep 1988.
90. GOLDMAN, J.M.; GALE, R.P.; HOROWITZ, M.M. et alii. Bone marrow transplantation in chronic myelogenous leukemia. Increased risk for relapse associated with T-cell depletion. Annals of Internal Medicine, v.108, n.6, p.806-14, Jun 1988.
91. WAGNER, J.E.; ZAHURAK, M.; PIANDOSI, S. et alii. Bone marrow transplantation of chronic myelogenous leukemia in chronic phase: evaluation of risks and benefits. Journal of Clinical Oncology, v.10, n.5, p.779-89, May 1992.
92. BARNETT, M.J.; EAVES, A.C.; PHILLIPS, G.L. et alii. An overview of bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. Canadian Medical Association Journal, v.143, n.3, p.187-93, 1990.
93. POYNTON, C.H. T-cell depletion in bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplantation, v.3, n.4, p.265-79, Jul 1988.
94. BARRETT, A.; JIANG, Y.Z. Immune responses to chronic myeloid leukemia. Bone Marrow Transplantation, v.9, n.5, p.305-11, May 1992.

95. APPERLEY, J.F.; MAURO, F.R.; GOLDMAN, J.M. et alii. Bone marrow transplantation for chronic myeloid leukaemia in first chronic phase: importance of a graft-versus-leukaemia effect. British Journal of Haematology, v.60, n.2, p.239-45, Jun 1988.
96. DEVERGIE, A.; REIFFERS, J.; VERNANT, J.P. et alii. Long-term follow-up after bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: factors associated with relapse. Bone Marrow Transplantation, v.5, n.6, p.379-86, Jun 1990.
97. EISENSTEIN, B.I. The polymerase chain reaction. A new method of using molecular genetics for medical diagnosis. The New England Journal of Medicine, v.322, n.3, p.178-82, Jan 1990.
98. NEGRIN, R.S.; BLUME, K. The use of the polymerase chain reaction for the detection of minimal residual malignant disease. Blood, v.78, n.2, p.255-7, Jul 1991.
99. HUGHES, T.P.; GOLDMAN, J.M. Biological importance of residual leukaemia cells after BMT for CML. Does the polymerase chain reaction help? Bone Marrow Transplantation, v.5, n.1, p.3-6, Jan 1990.
00. GALE, R.P.; BUTTURINI, A. How do transplants cure chronic myelogenous leukemia? Bone Marrow Transplantation, v.9, n.2, p.83-5, Feb 1992.
01. HERVE, P. Perspectives in the prevention and treatment of acute graft versus host disease. Bone Marrow Transplantation, v.7, suplemento 2, p.117-9, 1991.
02. DEEG, H.J.; SPITZER, T.R.; COTTLER-FOX, M. et alii. Conditioning-related toxicity and acute graft-versus-host disease in patients given methotrexate/cyclosporine prophylaxis. Bone Marrow Transplantation, v.7, p.193-8, 1991.
103. STORB, R.; DEEG, H.J.; THOMAS, E.D. et alii. Marrow transplantation for chronic myelocytic leukemia: a controlled trial of cyclosporine versus methotrexate for prophylaxis of graft-versus-host disease. Blood, v.66, n.3, p.698-702, Sep 1985.
04. MARTELLI, M.F.; AVERSA, F. Graft versus host disease prophylaxis today. Bone Marrow Transplantation, v.7, suplemento 2, p.112-6, 1991.
05. KORNGOLD, R.; SPRENT, R. T cell subsets and graft-versus-host disease. Transplantation, v.44, n.3, p.335-9, Sep 1987.
106. JADUS, M.R.; WEPSIC, H.T. The role of cytokines in graft-versus-host reactions and disease. Bone Marrow Transplantation, v.10, n.1, p.1-14, Jul 1992.
07. MARMONT, A.M. T-cell depletion in allogeneic bone marrow transplantation: progress and problems. Bone Marrow Transplantation, v.4, suplemento 1, p.229-31, 1989.
08. VAN ELS, C.A.C.M. Graft versus host disease associated helper cells responses to specific minor histocompatibility antigens are mainly restricted by HLA-Dr molecules. Bone Marrow Transplantation, v.5, p.365-72, 1990.

9. DEEG, H.J.; HENSLEE-DOWNEY, P.J. Management of acute graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplantation, v.6, n.1, p.1-8, Jul 1990.
10. VOGELSANG, G.B. Acute graft-versus-host disease. In: CHAMPLIN, R. (Ed.). Bone Marrow Transplantation. 1.ed. Norwell : Kluger Academic Press. Cap 4, p.55-77.
11. GALE, R.P.; BORTIN, M.M.; VANBEKKUN, D.W. et alii. Risk factors for acute graft-versus-host disease. British Journal of Haematology, v.67, p.397-406, 1987.
12. SULLIVAN, K.M.; DEEG, H.J.; SANDERS, J.E. et alii. Hyperacute graft-versus-host disease in patients not given immunosuppression after allogeneic bone marrow transplantation. Blood, v.67, n.4, p.1172-5, Apr 1986.
13. STORB, R.; DEEG, H.J.; WHITEHEAD, J. et alii. Methotrexate and cyclosporin versus cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. The New England Journal of Medicine, v.314, n.12, p.729-35, Mar 1986.
14. AVERSA, F. T cell depletion in allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemias. Bone Marrow Transplantation, v.4, suplemento 4, p-69-72, 1989.
15. GALE, R.P.; BUTTURINI, A. New Strategies for T cell depletion. Bone Marrow Transplantation, v.6, n.4, p.225-7, Oct 1990.
16. KOLB, H.J.; BENDER-GÖTZE, C. Late complications after allogeneic bone marrow transplantation for leukemia. Bone Marrow Transplantation, v.6, n.2, p.61-72, Ago 1990.
17. ATKINSON, K. Chronic graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplantation, v.5, n.2, p.69-82, Feb 1990.
18. HOBOWITZ, M.M.; ATKINSON, K.; VANBEKKUM, M.M. Risk factors for chronic graft-versus-host disease: a preliminary report from the International Bone Marrow Transplant Registry. Bone Marrow Transplantation, v.3, suplemento 1, p.215, 1988.
19. SHULMAN, H.M.; SULLIVAN, K.M.; WEIDEN, P.L. et alii. Chronic graft-versus-host disease in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. The American Journal of Medicine, v.69, n.2, p.204-16, Aug 1980.
20. SULLIVAN, K.M.; WITHERSPOON, R.P.; STORB, R. et alii. Alternating-day cyclosporine and prednisone for treatment of high-risk chronic graft-versus-host disease. Blood, v.72, n.2, p.555-61, Aug 1988.
21. VOGELSANG, G.; TAYLOR, G.B.; GORDON, G. et alii. Thalidomide, a potent agent for the treatment of graft-versus-host disease. Transplantation Proceedings, v.18, n.4, p.904-6, Aug 1986.
22. CRAWFORD, S.W.; MEYERS, J.D. Respiratory disease in bone marrow transplantation. In: SHELLMER, J.; PIZZO, P.A.; PARRILLO, J.E. et alii (Ed.). Respiratory disease in the immunosuppressed host. 1.ed. Philadelphia: J.B Lippincott, 1991. Cap. 39, p.595-620.

23. WEINER, R.S. Interstitial pneumonia following bone marrow transplantation.
In: Progress in Bone Marrow Transplantation, 1987, p.507-23.
24. EMMANUEL, D.; CUNNINGHAM, I.; JULES-ELYSEE, K. et alii. Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation successfully treated with the combination of gancyclovir and high-dose intravenous immune globulin. Annals of Internal Medicine, v.109, p.777-82, nov 1988.
25. REED, E.; BOWDEN, R.A.; DANDLIKER, P.S. et alii. Treatment of cytomegalovirus pneumonia with ganciclovir and intravenous cytomegalovirus immunoglobulin in patients with bone marrow transplants. Annals of Internal Medicine, v.109, p.783-8, Nov 1988.
26. WINSTON, D.J.; GALE, R.P. Prevention and treatment of cytomegalovirus infection and disease after bone marrow transplantation in the 1990's. Bone Marrow Transplantation, v.8, n.1, p.7-11, Jul 1991.
27. SHULMAN, H.M.; HINTERBERGER, W. Hepatic veno-occlusive disease - liver toxicity after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplantation, v.10, n.3, p.197-214, Sep 1992.
28. JONES, R.J.; LEE, K.S.; BESCHORNER, W.E. et alii. Venooclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. Transplantation, v.44, n.6, p.778-83, Jun 1987.
29. PETO, R.; PIKE, M.C.; ARMITAGE, P. et alii. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. Analysis and examples. British Journal of Cancer, v.35, p.1-39, 1977.
30. CHAMPLIN, R.E.; GOLDMAN, J.M.; GALE, R.P. Bone marrow transplantation in chronic myelogenous leukemia. Seminars in Hematology, v.25, n.1, p.74-80, Jan 1988.
31. BORTIN, M.M.; HOROWITZ, M.M.; RIMM, A.A. Progress report from the International Bone Marrow Transplant Registry. Bone Marrow Transplantation, v.10, n.2, p.113-22, Aug 1992.
32. BIGGS, J.C.; SZER, J.; CRILLEY, P. et alii. Treatment of chronic myeloid leukemia with allogeneic bone marrow transplantation after preparation with BuCy2. Blood, v.80, n.5, p.1352-7, Sep 1992.
33. ATKINSON, K.; HOROWITZ, M.M.; BIGGS, J.C. et alii. The clinical diagnosis of acute graft-versus-host disease: a diversity of views amongst marrow transplant centers. Bone Marrow Transplantation, v.3, n.1, p.1-10, Jan 1988.
34. STORB, R.; PEPE, M.; ANASETTI, C. et alii. What role for prednisone in prevention of acute graft-versus-host disease in patients undergoing bone marrow transplants? Blood, v.76, n.5, p.1037-45, Sep 1990.
35. GOLDMAN, J.M.; APPERLEY, J.F.; JONES, L. et alii. Bone marrow transplantation for patients with chronic myeloid leukemia. The New England Journal of Medicine, v.314, n.4, p.202-7, Jan 1986.

136. RINGDÈN, O.; ZWAAN, F.; HERMANS, J. et al. European experience of bone marrow transplantation for leukemia. Transplantation Proceedings, v.19, n.1, p.2600-4, Feb 1987.
137. KANOJIA, M.D.; ANAGNOUSTOU, A.A.; ZANDER, A.R. et alii. High-dose methylprednisolone treatment for acute graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. Transplantation, v.37, n.3, p. , 1984.
138. BARRETT, A.J. Graft-versus-host disease. Clinical features and biology. Bone Marrow Transplantation, v.4, suplemento 4, p.18-21, 1989.
139. RINGDEN, O.; KERSEY, J.H. Prevention and therapy of graft-versus-host disease: report from a workshop. Bone Marrow Transplantation, v.10, suplemento 1, p.22-4, 1992.
140. HOROWITZ, M.M. Risk factors for chronic graft-versus-host disease: a preliminary report from the International Bone Marrow Transplant Registry. Bone Marrow Transplantation, v.3, suplemento 1, p.215, 1989.
141. BERTHEAS, M.F.; LAFAGE, M.; LEVY, P. et alii. Influence of mixed chimerism on the results of allogeneic bone marrow transplantation. Blood, v.78, n.11, p.3103-6, Dec 1991.
142. BILHOU-NABERA, C.; BERNARD, P.; MARIT, G. et alii. Serial cytogenetics studies in allografted patients with chronic myeloid leukemia. Bone Marrow Transplantation, v.9, n.4, p.263-8, Apr 1992.
143. GRAEVEN, U.; BECHER, R.; BEELEN, D.W. et alii. Cytogenetic follow-up after bone marrow transplantation(BMT) for chronic myeloid leukemia(CML). Bone Marrow Transplantation, v.3, suplemento 1, p. , 1988.
144. HUGHES, T.; MORGAN, G.J.; MARTIAT, P. et al. Detection of residual leukemia after bone marrow transplant for chronic myeloid leukemia: role of the polymerase chain reaction in predicting relapse. Blood, v.77, n.4, p.874-8, Feb 1991.
145. DELAGE, R.; SOIFFER, R.J.; DEAR, K. et al. Clinical significance of bcr-abl gene rearrangement detected by polymerase chain reaction after allogeneic bone marrow transplantation in chronic myelogenous leukemia. Blood, v.78, n.10, p. 2759-67, Nov 1991.
146. ROTH, M.S.; ANTIN, J.H.; ASH, R. et alii. Pognostic significance of Philadelphia chromosome-positive cells by the polymerase chain reaction after allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. Blood, v.79, n.1, p.276-82, Jan 1992.
147. WINGARD, J.R.; MELLITS, E.D.; SOSTRIN, M.B. et alii. Interstitial pneumonia after allogeneic bone marrow transplantation. Nine-year experience at a single institution. Medicine, v.67, n.3, p.175-85, 1988.
148. CHEVALLIER, B.; BARBIER, M.L.; POIDATZ, R. et alii. Acidose lactique par carence en vitamine B1 au cours de la nutrition parérentale exclusive. La presse Médicale. n.44, p.2355-6, 1999. Lettre.